Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. Stepp

Beitrag zur experimentellen Untersuchung des Mechanismus der Wirkung von Pektin auf Blutgerinnung und Blutstillung und zum Studium des Verhaltens von Pektin im Stoffwechsel

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rudolf Marx
aus Landstuhl/Rhpf.

1939

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. Stepp

Beitrag zur experimentellen Untersuchung des Mechanismus der Wirkung von Pektin auf Blutgerinnung und Blutstillung und zum Studium des Verhaltens von Pektin im Stoffwechsel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rudolf Marx
aus Landstuhl/Rhpf.

1939

Referent: Professor Dr. W. Stepp
Tag der mündlichen Prüfung: 24. Februar 1939

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern

Plan der Arbeit.

Seite

Einleitung 1

Vorkommen von Pektin - Seine pflanzenphysiologische Bedeutung - Seine Entdeckung - Kurzer Überblick über die Geschichte der Pektin-Chemie - Heutige Vorstellung über die Struktur des Pektin-Moleküls - Bedeutung von Pektin in Nahrungsmittelindustrie und Technik - Pektin in der Medizin

Teil I.

1) Die derzeitige Auffassung von der Blutgerinnung 10

2) Experimentelle Untersuchungen über Pektin und Blutgerinnung.

a) Blutgerinnungskurven 15
b) Relative Thrombinbestimmungen 19
c) Alkalireserve 22
d) Serumcalcium 23
e) Blutzellstatus

Thrombozyten 25
Thrombozytenresistenz 29
Leukozyten quantitativ 30
Leukozyten qualitativ 31

f) Blutsenkungsgeschwindigkeit 34
g) Serumeiweißkörper 35

3) Zusammenfassende Betrachtungen der Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen über Pektin und Blutgerinnung 35

Teil II.

1) Die bisherigen Kenntnisse vom Verhalten von Pektin im Organismus 38

Seite

2) Experimentelle Untersuchungen über Pektin und Stoffwechsel.

a) Pektin und Hungeracidosen 41
b) Pektin und Blutreduktionsvermögen .. 48
c) Pektin und Blutmilchsäurespiegel ... 49
d) Zur Frage der Endausscheidung von Pektinbausteinen im Urin 52

Zusammenfassung 57

Literatur 61

Das Pektin kommt als Begleiter der Cellulose in der Pflanzenwelt weitverbreitet vor. Es ist ein regelmäßiger Bestandteil der Zellwandungen des Nährgewebes der grünen Pflanzen. Vor allem in fleischigen Früchten und Wurzeln, Blättern und grünen Stengelteilen ist es reichlich vorhanden. Nach F. E h r l i c h enthält das Fleisch mancher Obstarten und die grüne Blattsubstanz 20-30 % Pektinstoffe. Diese bilden das Kittmaterial und die Stütze für den Zusammenhang des Zellgerüstes der jungen Pflanzen und haben in den jungen Pflanzen also dieselbe Bedeutung wie das Lignin in den gealterten, verholzten Zellmembranen. N e u b e r g nennt Pektin den Pflanzenknorpel in Analogie zum Aufbau und der Funktion des tierischen Knorpels, der als Teil der Chondroidinschwefelsäure viel Glykuronsäuren enthält. Auch das tierische Mucin hat ja eine pektinähnliche Zusammensetzung aus Glukuronsäure, Methylalkohol, Arabinose und Essigsäure. Infolge seiner kolloiden Struktur und seiner starken Quellbarkeit ist das Pektin für die Wasserregulierung und den Turgor der lebenden Pflanzenzelle von Bedeutung. Es ist die Muttersubstanz eines beträchtlichen Teiles des Moores und der Kohlen und insbesondere auch der Humussäuren des Moores.

Die Entdeckung des Pektins liegt über 100 Jahre zurück. Als 1824 der französische Chemiker B r a c o n n o t Tobinamburknollen analysierte, fand er einen säurefällbaren, gallertigen Stoff und erkannte als Erster, dass dieser Stoff, den er gefunden hatte, der Grundstoff des Obstgelees sei. Er gab ihm nach dem griechischen Wort „pektos" = geronnen den Namen

Pektinsäure. Wie wichtig er seinen Erfolg einschätzte, geht schon daraus hervor, dass er der Königlichen Akademie in Nancy sogleich davon Mitteilung machte. Auch künstliche Gelees stellte er als Erster her. Bald darauf, als er durch Alkoholfällung aus Pflanzensäften einen neutralen, gallertartigen Stoff gewann, gab er ihm den Namen Pektin. Braconnot hat also Pektin nicht nur entdeckt, sondern auch seinen Namen geprägt. In den 115 Jahren, die inzwischen vergangen sind, haben sich Generationen von Forschern um die chemische Aufklärung des Pektins bemüht. Es ging damit aber sehr langsam vorwärts, obwohl sich unter der großen Zahl von Pektinforschern auch so berühmte Namen wie Gay-Lussac finden. Nach Braconnot war der erfolgreichste Pektinforscher der Franzose Frémy, der durch ein Preisausschreiben der Pariser Societé des Pharmacie angeregt, sich mir Pektin befasste. Er schuf die ersten festen Grundlagen der Pektinanalyse. Nach ihm befassten sich auch Botaniker mit diesem wichtigen Stoff. 1846 und 1856 führte Payen den Beweis, dass Pektin zwischen den pflanzlichen Zellen gelagert ist. Als erster Bestandteil des Pektinmoleküls wurde 1858 von Scheibler die Arabinose isoliert, 1889 stellten dann Wohl und Niessen den zweiten Bestandteil des Pektinmoleküls, die Galaktose, fest. Von v. Fellenberg stammt die Entdeckung der Methoxylgruppen im Pektinmolekül, die 1914 erfolgte. F. Ehrlich gelang es 1914 dann den Grundbaustein des Peptinmoleküls zu finden, die Galakturonsäure, eine Isomere der kurz vorher entdeckten Glukuronsäure. Den Forschungen Ehrlichs verdanken wir einen grossen Teil unserer Kenntnisse über das Pektin.

Nach der Ehrlich'schen Darstellung ist Pektin ein kompliziert zusammengesetztes Kohlehydrat vom Typus der Polysaccharide, das noch „Aglycone" gebunden enthält. Regelmäßige Bestandteile des Pektins nach Ehrlich sind: d-Galakturonsäure, l-Arabinose,

d-Galaktose, Methylalkohol, Essigsäure, sowie Calcium und Magnesium. Das Ehrlich'sche Schema der Pektinaufspaltung durch Hydrolyse möge zur Übersicht hier wiedergegeben sein.

Zellwand-Protopektin der Pflanzen (Pektose)
in kaltem Wasser unlöslich
in heißem Wasser löslich

↓

Hydratopektin

↙ Arabane (etwa 30 %)

↘ Ca-Mg-Salz der Pektinsäure durch Hydrolyse

mit HCl | Wasser Alkohol

↓

Pektinsäure = „Pektin"

Hydrolyse verdünnten | mit ver- Säuren

↓

Aufspaltung in:

1) Galakturonsäuren (65 %)

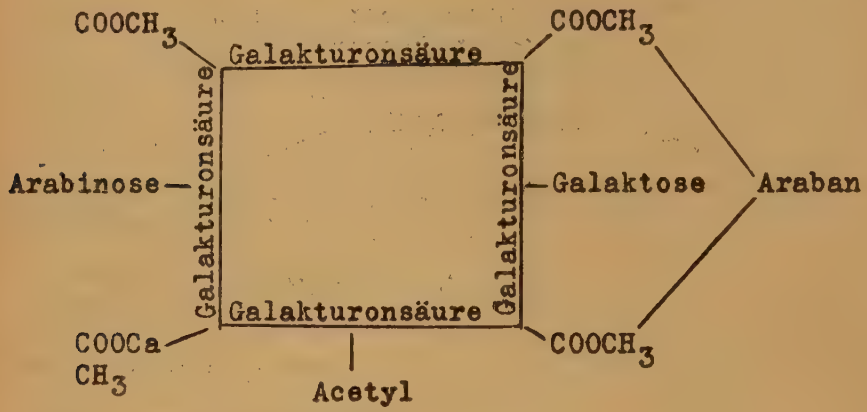
Tetragalakturonsäure
Pektolsäure
Pektolaktonsäure

2) Galaktose (13.5 %)
3) Essigsäure (13 %)
4) Methylalkohol (3.5 %)

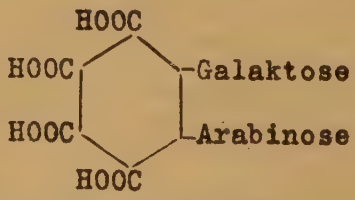
(Zahlenverhältnisse für Rübenpektin geltend)

Als Kernstück des Pektins sieht E h r l i c h eine Tetragalakturonsäure an, die ringförmig sein und mit dem Gelierungsvermögen von Pektin in unmittelbarem Zusammenhang stehen soll. Die Pektinsäure,

das eigentliche „Pektin" bezeichnet E h r l i c h als Dimethoxy-diacetyl-arabino-galakto-tetra-galakturonsäure. Im einzelnen nahm E h r l i c h 1936 etwa folgende Struktur des Pektinmoleküls an:

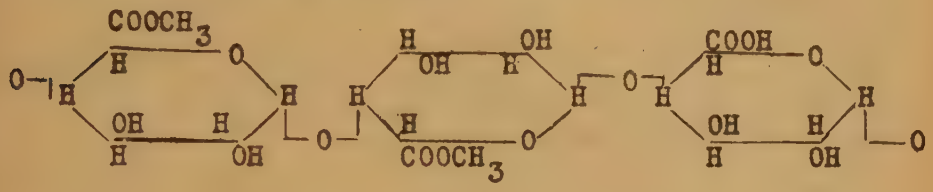


1925 vertraten N a n j y , P a t o n und L i n g ebenfalls die Auffassung einer ringförmigen Struktur des Pektinmoleküls. Sie hielten einen Sechsring von folgender Konfiguration für wahrscheinlich.



Entgegen diesen Anschauungen halten S c h n e i d e r und B o c k die Arabinose und Galaktose nicht für Bestandteile des Pektinmoleküls, wohl aber im genetischen Zusammenhang damit stehend. Ebenso behaupten sie, im Obstpektin seien keine Acetylgruppen nachweisbar. Sie glauben, das Pektinmolekül durch längere Galakturonsäureketten, die mehr oder

weniger methyliert sein sollen, charakterisiert und halten im Gegensatz zu E h r l i c h die Gelierfähigkeit des Pektins für eine unmittelbare Funktion seiner Molekülgröße. Die Pektinconfiguration stellen sie sich etwa folgendermaßen vor:



Dieselbe Meinung, dass beim Pektinkern eine Kettenstruktur vorliege, vertraten in den Vereinigten Staaten schon 1934 und 1935 M o r e l l , B a u e r und L i n g (The conclusions involve the important assumption, that in Pectin a straight chain structure and not a branched structure is present). 1937 schreibt N o r m a n über die immer noch bestehende Problematik der Pektinstruktur:

„The present position of our knowledge of the structure of pectin is far from satisfactory. The tetragalacturonic acid theorie put forward by Ehrlich is incompatible with recent observations of Link, while on the other hand the hexaringformula of Nanjy, Paton and Ling, and Norris and Schryver has been shown by Norris and Resch to be based on a faulty calculation, and in any case could not be reconciled with Links findings. There is no agreement as of the homogenity or otherwise of pectin from different sources. In other words, it is not clear wether there is one pectin in all plant materials or many pectins constructed after the same general pattern but with varying amounts of constituent units. The presence of galaktose, arabinose and polycalacturonic acid is established beyond doubt, though the relative proportions of these are still uncertain ....."

Dass auch letzteres nicht mehr vollkommen gilt, geht schon daraus hervor, dass - wie schon angeführt - S c h n e i d e r und B o c k neuerdings Galaktose und Arabinose als Verunreinigungen erklären. Die genaue Struktur des Pektinmoleküls ist also immer noch nicht endgültig sichergestellt. Vielleicht gelingt es der von F. L a u e r s e n und G. W i l k e inaugurierten elektropotentiometrischen Erfassung der Hydrolyse, deren Methodik in Bälde veröffentlicht werden soll, zur weiteren Charakterisierung der verschiedenen Pektine beizutragen.

In der Industrie und Technik der ganzen Welt und besonders auch in Deutschland ist das Pektin heute ein Stoff von Bedeutung geworden. Das geht schon daraus hervor, dass W. Z i e g e l m a y e r in seinem Buche „Rohstoff- und Neustoffprobleme der Deutschen Volksernährung und Lebensmittelverwertung", das die Möglichkeiten des Vierjahresplanes auf dem Gebiete der Lebensmittelverwertung abschreitet, dem Pektin ein eigenes Kapitel widmet. Die Pektinindustrie entwickelte sich zuerst in den Vereinigten Staaten von Nordamerika und stellt dort jetzt einen wichtigen Industriezweig dar. Die ersten Pektinfabriken entstanden zur Zeit der Prohibition in den Vereinigten Staaten. Damals bildete sich dort eine großzügige Obstsaft-Industrie heraus. In den Obstpressereien blieb eine solche Menge von Trestern als Abfall übrig, dass man daran gehen musste, diese zu verwerten. Man gewann daraus Pektin und verkaufte die dann noch verbleibenden Reste als Viehfutter. Die Haupteigenschaften des Pektins, Gallertbildungsvermögen. Wasserbindungskraft, Klebkraft, Schutzkolloidwirkung, seine Fähigkeit, Flüssigkeiten einen sämigen, vollmundigen Geschmack zu verleihen und Schaumbildung, Gerinnung und Quellung zu beeinflussen, führten immer mehr zu einer vielseitigen Verwendung. 1924 mussten in den Vereinigten Staaten schon Gesetze über Pektinverwendung erlassen werden. Nach Angaben von E h r l i c h wurde bereits 1936 die jährliche Produktion von Pektin in

den Vereinigten Staaten auf zwei Millionen amerikanischer Pfund bezogen auf 100-grätiges Pektin geschätzt, diejenige von trockenem Apfelpektin auf mehrere hundert Tonnen. Jährlich kommen in den Vereinigten Staaten etwa 5000 Tonnen Apfel-Pektin-Extrakte von etwa 10 % Trockensubstanz in den Handel. Der größte amerikanische Konzern, der sich mit der Pektinproduktion befasst, ist die „Californis fruit Growers Exchange Ltd." in Ontario und Corona in Californien, dem Lande der riesigen Obsternten. Neben der amerikanischen Pektinindustrie ist die deutsche am stärksten entwickelt, bedeutend weniger die italienische und englische. Bis vor wenigen Jahren wurden noch amerikanische Pektinerzeugnisse in Deutschland eingeführt, heute werden bereits in Deutschland zwei Millionen Zentner Äpfel, d.s. 10 000 Waggonladungen Äpfel, der Pektinverarbeitung zugänglich gemacht. Im ganzen wurden nach Angaben von E h r l i c h schon 1936 etwa 10 000 Tonnen weniger gereinigte Pektinextrakte, etwa 8 000 to weitgehend gereinigte Pektinextrakte und weitere 1000 to weitgehend gereinigte Pektinextrakte und weitere 1000 to Trockenpektin in Deutschland hergestellt. Das Pomosin-Werk in Frankfurt a.M. und Raunheim ist bisher das größte deutsche Pektinwerk, das aus kleinen Anfängen seit 1908 aufgebaut wurde. Um einen Begriff von der vielfachen Verwendungsweise des Pektins zu geben, seien seine Hauptanwendungsgebiete kurz skizziert:

Seine hauptsächliche Verwendung findet Pektin immer noch in der Marmelade-Industrie. Zum Gelieren der Obstsäfte sind Pektin, Säuren und Zucker notwendig. Durch Pektinzusatz wird an Zucker gespart und die Kochzeit ganz wesentlich abgekürzt, wodurch wiederum Vitamine und das Fruchtaroma geschont werden. Das gilt ebenso für die Großindustrie wie für das Einmachen im Haushalt, wo Opekta ein bekannter Begriff geworden ist. In der Seifenindustrie dient Pektin zur Verbesserung einer Reihe von Seifen- und Waschwirkungen, in der

Süßwarenindustrie zur Herstellung von Geleedecken auf Obsttorten und von Geleepasten und zur Haltbarmachung von Schaumfüllungen, wozu man früher den aus Ostasien und Indien bezogenen Agar-Agar verwandte. Als Zusatz zu Bonbons, Marzipan und Kunsthonig und als geschmacksverbessernder Zusatz zu Speiseeis vermag es den Tragant zu ersetzen. In der Getränkeindustrie findet er als Geschmackskorrigens von Sprudelgetränken und Fruchtlimonaden Verwendung, ähnlich wie ja auch das in geringen Mengen in naturreinen Weinen befindliche Pektin deren Velouté = Sämigkeit bedingt. Bedeutungsvoll scheint auch seine Rolle in der Milchproduktwirtschaft zu werden. Es wird u.a. verwandt zur Verbesserung von Schmelzkäse, als Zusatz zu Hart- und Weichkäse, zur Speisequarkbereitung, zur Sauermilchquarkbereitung, als Zusatz zu Rahm zur Erzielung einer höheren Ausbutterung, ferner zur Herstellung von sogen. Pressrahm, als Überzug über Käsesorten usw. Seine geringe Wärmeleitfähigkeit wird bei der Stahlhärtung zur Abschreckung des glühenden Metalles ausgenutzt. Unter Pektineinfluss gelingt die Züchtung besonders großer Kristalle des Salmiaks, der zu Lötzwecken benötigten sogen. „Hundezähne", ebenso die Züchtung von großen hellen und schönen Zuckerkristallen. Auch ein Pektinleim, „Peko" genannt, wird produziert.

Neben dieser so mannigfachen Verwendung von Pektin in den verschiedensten Industriezweigen tritt seine Verwendung in der Medizin. Schon B r a c o n n o t stellte vor mehr als 100 Jahren Pektingelees her, die als diätetisch verwendbar gedacht waren. Tatsächlich benutzte man sie damals in französischen Ärztekreisen als ein bekömmliches Erfrischungsmittel für Kranke. O d e n S v e n wies 1917 auf die Verwendbarkeit von Pektingelees bei Hyper- und Hypacidität hin. Zu pharmazeutischen Zwecken als Salbengrundlage, als Emulgierungsmittel, zur Herstellung von Pudern, Tabletten und Cosmeticis anderer Art ist nach W. P a y e r , I m h o f f und H.J. J a n i s t i n Pektin ein wertvolles Hilfsmittel und kann

vielfach sehr gut Salep, Agar-Agar, Tragant und andere Schleime und Gummiarten ersetzen, die aus dem Ausland eingeführt werden müssen. Als Schutzkolloidzusatz zur Milch spielt Pektin in der künstlichen Säuglingsheilnahrung eine gewisse Rolle. Seit M a l y o t h s Forschungen über die Art der Wirksamkeit der Heisler-Moro'schen Apfeldiät ist auch bei dieser wirksamen und praktisch vielfach verwandten Diät die Bedeutung des Pektins erkannt worden. Während H e i s l e r zuerst die Wirkung der Obstsäuren bei dieser Diät betonte, M o r o und G e b h a r d t die Gerbstoffe als die für die Wirkung wichtigsten Substanzen auffasste und K ö c k e m a n n auf den im Apfel nachgewiesenen Stoff „Blastokolin", der keimungsverhindernd wirkt, hinwies, sah M a l y o t h und später B a u m a n n in Basel im Pektin den wirksamen Stoff der Apfeldiät. Dabei sollen die Quellfähigkeit und Adsorptionskraft des Pektins, seine Mineralstoffwechselwirkung, Pufferungsfähigkeit und Schutzkolloidwirkung, die durch Pektin abgeänderte Magen-Darm-Passage und Peristaltik, die Änderung der Bakteriendarmflora und schließlich die Einseitigkeit der Diät maßgebend sein. Ein Reinpektinpräparat der Turon-Gesellschaft „Santuron" hat sich in manchen Fällen gut bewährt, im allgemeinen wird aber der Frischapfelbrei mit seinen komplexen Wirkstoffen von den meisten Ärzten vorgezogen. Seine vorzügliche Verwendung findet Pektin in der Medizin als Blutstillungsmittel. Die Franzosen V i o l l e und S a i n t R a t wiesen zuerst auf seine Verwendbarkeit hin und bald war es in der französischen Medizin als Blutstillungsmittel geschätzt. In Deutschland ist das Präparat „Sangostop" der Firma Turon in Frankfurt a.M. bekannt geworden. Eine Reihe klinischer Arbeiten stellten seine Wirksamkeit bei Haemophilie und anderer mit Blutungen einhergehenden Krankheiten fest. Der Oberarzt der Sauerbruch'schen Klinik G o h r b r a n d t stellte die gute Verwendbarkeit von Sangostop zur Operationsvorbereitung heraus. Sogar

in der Allgemeinen Chirurgie von V. Orator, dem beliebten Studentenleitfaden, ist Pektin als Blutstillungsmittel ausdrücklich angeführt. Es ist natürlich, dass auch der Mechanismus der Wirksamkeit von Pektin von wissenschaftlichem Interesse wurde.

Man kann wohl ohne Übertreibung behaupten, dass das Problem der Blutgerinnung und Blutstillung zu den schwierigsten und umkämpftesten Themen der Physiologie gehört. Trotz der vielfältigen Bearbeitung, die es bei seiner Bedeutung stets von neuem findet, sind wir noch immer von einer endgültigen Klarstellung entfernt, wenn auch unsere Erkenntnisse auf diesem Gebiete in den letzten Jahren beträchtlich angewachsen sind. Bis zum Ausgang des 19.Jahrhunderts blieben die Vorstellungen über die Blutgerinnung theoretisch. Erst Alexander Schmidt, Fuld, Hammarsten, Spiro, Morawitz und Wöhlich, die man die Väter der Blutgerinnungslehre nennen könnte, schufen die experimentellen Grundlagen. 1905 fasste dann Morawitz diese von den genannten Autoren experimentelle, sogen. klassische Lehre von der Blutgerinnung als Fermentprozess zusammen. In den darauffolgenden Jahren, als die Kolloidchemie ihre Triumphe feierte, versuchte man auch dem Problem der Blutgerinnung physikalisch-kolloid-chemisch näher zu kommen. Eine Reihe von Forschern, darunter Nolf, verließ die Fermentlehre von der Gerinnung völlig und versuchte mit neuen Oberbegriffen, wie „Oberflächenspannung, Glykolyse usw.", die Grundbefunde in ein System zu bringen. Wöhlich fasste 1928 den damaligen Stand der Kenntnisse in der

Schrift „Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung" zusammen. In den letzten Jahren scheint der überwiegende Teil der Forscher sich wieder der Fermentlehre zuzuneigen und tatsächlich scheint eine modifizierte Form der klassischen Fermentlehre von der Blutgerinnung den experimentellen Befunden noch am besten gerecht zu werden. J. S c h w a n d t e , die in einer Zusammenfassung den Stand unserer Kenntnisse auf dem Gebiet der Blutgerinnung in einer Sondernummer der Zeitschrift für angewandte Chemie zur Naturforschertagung in Stuttgart 1938 umreißt, sagt:

„Die Erkenntnis der Fermentnatur des Gerinnungsprozesses, wie sie die klassische Theorie brachte, ist nicht widerlegt worden. Alle Ansichten, die gegen die Fermentnatur des Thrombins zu sprechen scheinen, sind entweder experimentell nicht begründet oder bei Berücksichtigung der adsorptiven Kräfte des Fibrins durchaus mit der Fermentlehre der Blutgerinnung vereinbar. Allerdings scheint die klassische Blutgerinnungstheorie, die das Thrombin aus Prothrombin und Thrombokinase unter Mitwirkung von Calciumionen entstehen lässt, nicht mehr in der Lage zu sein, eine umfassende Erklärung für alle experimentellen Befunde zu geben. Die Aktivierung des Gerinnungsprozesse kann, entgegen der klassischen Lehre, nicht nur durch die spezifische Thrombokinase entstehen, sondern auch durch Calcium, Thrombokinasen (wie Eiweißkolloide des Harnes, Kephaline usw.) und andere Substanzen, ja oft lediglich durch physikalische Änderungen. Betrachtet man nach H. D y c k e r h o f f und H.F. K ü r t e n Thrombin als fertiggebildetes, intravasal durch ein System hemmender Substanzen wirkungslos erhaltenes Ferment, das durch Störung seines Hemmungskörpersystems aktiviert werden kann, so finden alle experimentellen Befunde eine zusammenfassende Erklärung. Einer der Hemmungskörper liegt mit Wahrscheinlichkeit im Heparin vor. Die Stabilisierung,

wie auch die Aufhebung der Hemmungen kann auf verschiedenen Wegen erreicht werden. Die dabei zugrundliegenden einzelnen chemischen Reaktionen sind noch ungeklärt."

Die chemische Natur der Hauptkomponenten des Gerinnungsprozesses Thrombin, Thrombokinase, Prothrombin, ist noch nicht mit Sicherheit feststehend. Das Thrombin ist nach F i s c h e r eine Verbindung von Prothrombin und Thrombokinase. Das Prothrombin ist ein Eiweißkörper. Die Thrombokinase wird als Wirkungsgruppe des Thrombins aufgefasst, die sich mit ihm in ähnlicher Weise vereinigt, wie eine prosthetische Gruppe mit einem Protein zu einem Proteid zusammentritt. Dieser Mechanismus der Thrombinentstehung lässt sich, wie L e n n a r t z schreibt, gut mit der Annahme vereinbaren, dass Thrombin ein Ferment ist, denn es lassen sich nach F i s c h e r aus aktivem Thrombin wieder Prothrombin und Thrombokinase gewinnen, die beide für sich keine Gerinnungswirkung haben, vereinigt aber wiederum aktives Thrombin bilden können. Die Thrombokinase selbst schien eine Zeit lang als Lipoid, als Kephalin, auf gefasst werden zu können. Seit jedoch auch von F i s c h e r gezeigt werden konnte, Kephalinpräparate mit zunehmender Reinigung ihre Thrombokinasewirkung verlieren, muss angenommen werden, dass dem Kephalin die Thrombokinase nur als Verunreinigung anhängt und ihre chemische Natur noch keineswegs erfasst ist. Vielleicht ist sie ein Eiweißlipoidkomplex. Das Heparin, der besterforschte der Hemmungsstoffe, die den flüssigen Zustand des Blutes intravasal garantieren, sollte nach Annahme seines Entdeckers H o w e l l Glukuronsäure, Calcium und Schwefelsäure enthalten. C h a r l e s und S c o t t meinen, ausserdem noch eine Aminogruppe im Heparin annehmen zu müssen. J o r p e s hinwiederum glaubt im Heparin die charakteristischen Bestandteile der Chondroidin-Schwefelsäure Glukosamin, Hexuronsäure und Essigsäure nachgewiesen zu haben.

Es bestehen ebensowenig demnach eindeutige Vorstellungen über den chemischen Charakter der Hauptkomponenten des Gerinnungsvorganges, wie exakte Methoden zur quantitativen Bestimmung dieser Gerinnungsprozesskomponenten. Auf diesem Stand des Problemes mussten wir aufbauen, als wir das Problem des Mechanismus der Wirkung von Pektin auf Blutgerinnung und Blutstillung in Angriff zu nehmen gedachten. Die Begründer der Blutstillungstherapie mit Pektin, die Franzosen V i o l l e und S a i n t R a t , später F e i s s l y befassten sich nicht sehr eingehend mit dem fraglichen Mechanismus der Wirkung von Pektin auf die Blutgerinnung. Ein Analogieschluss scheint V i o l l e und S a i n t R a t dazu geführt zu haben, Gentiana-Pektin als Blutstillungsmittel zu versuchen. Da Paktin nur bei Gegenwart von Calcium durch pflanzliche Fermente gelatinisiert werden kann, stellte sich anscheinend aus dem Gedanken an das analoge Geschehen bei der Blutgerinnung ursprünglich bei V i o l l e und S a i n t R a t die Hoffnung ein, man könne den Vorgang der Gelatinisierung und der Blutgerinnung im Organismus vielleicht kombinieren und dadurch eine verstärkte Blutstillung erzielen. Dieser Ausgangsgedanke erwies sich als unrichtig, aber die günstige Wirkung von Pektin auf die Blutstillung wurde tatsächlich erzielt. Im ersten Berichte schreiben V i o l l e und S a i n t R a t über ihre Beobachtung. „Les Pectines augment surtout après addition d'une très faible proportion de chlorure de calcium ne depassant 1000 et agissant comme co-ferment ou co-diastase - le degré de coagubilité du sang."

Über den Mechanismus äusserten sie sich folgendermaßen: „Il semble plausible d'admettre, quoique la nature du phenomène soit difficilement explicable, que la pectine agit par elle-même e non par ses produits pouvant resulter de sa desintegration." F e i s s l y

stellte im Gegensatz zu der beim Menschen und Kaninchen durch Pektingaben bewirkten Hyperkoagubilität des Blutes eine Hypokoagubilität des pektinisierten Hundes fest. V i o l l e und S a i n t R a t und F e i s s l y glaubten nachweisen zu können, „que le serum des sujets traités par la pectin emporte pour ainsi dire avec lui ses proprietés hemostatiques, car les animaux preparés par des injections de la pectine ont un serum, qui ajouté a sang normal hâte la formation du caillot." In Deutschland befasste sich vor allem R i e s s e r mit dem Mechanismus der Wirksamkeit des Pektins auf die Blutgerinnung des Kaninchens. Er stellte fest, dass die Wirkung von Pektinlösungen auf die Gerinnungszeit des Blutes an ihre saure Reaktion gebunden ist und dass sie in vitro unwirksam sind. Den Übertritt von Pektin in das Blut nach parenteraler Verabreichung konnte er weder durch Viskosimetrie des Blutserums, noch durch gravimetrische Analyse nach C a r r é und H a y n e s sicher erweisen. Er stellte die Hypothese auf, dass durch den Säurereiz des Gefäßendothels am Orte des Übertrittes der betreffenden Pektinstoffe ins Blut die eigentlichen gerinnungsfördernden Stoffe, wahrscheinlich Thrombokinase, erst gebildet werden. Einen weiteren Hinweis auf die Wirkungsweise von Pektin vermochte F l e i s c h h a c k e r dadurch zu erbringen, dass es ihm gelang, die durch Liquoid-Injektionen verursachte Hypokoagubilität von Kaninchenblut durch parenterale Pektin-Injektionen zu paralysieren. Schließlich stellten D i e t r i c h und O e r t e l beim Menschen eine starke Zunahme der Thrombozytenzahl nach parenteralen Pektingaben fest. Diese Angaben stellten so ziemlich unsere bisherigen Kenntnisse über die gerinnungsfördernde Wirkung von Pektin dar. Die Tatsache seiner Wirksamkeit beim Menschen, Kaninchen und beim Pferde (W e i s s e n h o r n) ist unbestritten. R i e s s e r schrieb 1935:

„Die Theorie der Pektinwirkungen bedarf noch eines weiteren Studiums, zumal auch der Mechanismus sei-

ner gerinnungsfördernden Wirkung noch nicht restlos geklärt ist. Dabei wird man sein Augenmerk auch auf die Frage richten müssen, inwieweit noch andere Eigenschaften des Blutes eine Abwandlung durch die Pektineinnahme erleiden, ganz besonders aber wird man sich bemühen müssen, die Frage nach dem Schicksal des Pektins im Organismus zu klären ..... "

In diesem Sinne R i e s s e r s versuchten wir unsere Pektinstudien einzurichten.

Für unsere Versuche verwandten wir das Apfelpektin-Präparat „Sangostop", das uns die Herstellerfirma Turon - Frankfurt a.M. liebenswürdigerweise zur Verfügung stellte. Eine Ampulle Sangostop enthält nach unserer Berechnung:

243 mg Galakturonsäure
12 mg Calcium-Magnesiumsalze der Galakturonsäure
30 mg Galaktose, Arabinose, Essigsäure-Methylalkohol
15 mg Araban
50 mg Calciumchlorid

Bei unseren Untersuchungen behielten wir immer die saure Natur des Pektins, das an Pektin gebundene Calcium und Magnesium, die zusätzlichen 50 mg Calciumchlorid, und den kolloidalen Charakter der Pektinstoffe im Auge. Um eine sichere Grundlage für alle weiteren Studien selbst zu gewinnen, beschlossen wir die parenterale Wirkungsweise von Pektin auf die Blutgerinnung des Kaninchens noch einmal kurvenmäßig zu erfassen. Zur Aufstellung der folgenden Gerinnungskurven wurde eine ad hoc konstruierte eigene Methode zur Bestimmung der Blutgerinnungszeit verlangt. Das neue der handlichen und gut reproduzierbaren Werte erzielenden Methode nach L a u e r s e n und M a r x - die noch veröffentlicht werden soll - liegt in der Einfachheit und Sicherheit, mit der konstante, gleiche Bedingungen der Gerinnung erzielt werden. Im Prinzip handelt es sich um die Beobach-

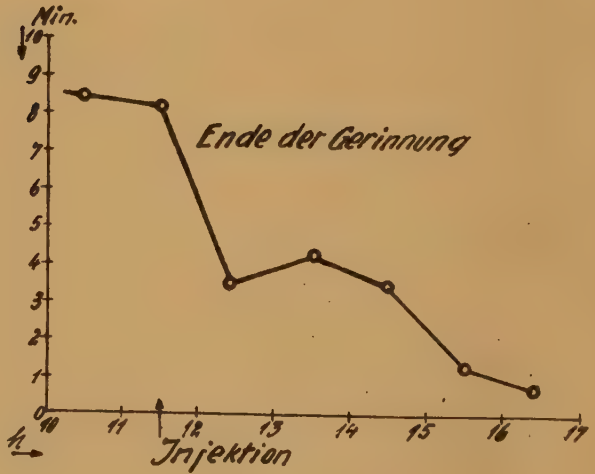
tung einer unter konstantem Druck bewegten kleinen Blutmenge in einer Kapillare bis zum Zeitpunkt des Gerinnungsendes und damit des Stops der Bewegung.

Abbildung 1

5.X.36. Kaninchen Nr.195 Gew. 2.5 kg um 11^{15} Injektion i.m. von 1 Amp. Sangostop

Abbildung 2

6.X.36. Kaninchen Nr.194 Gew. 2.6 kg um 11^{10} Injektion i.m. von 1 Amp. Sangostop



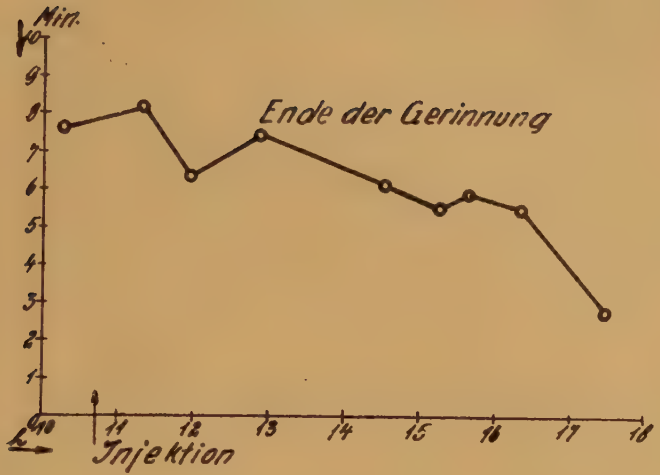


Abbildung 3. Kaninchen Nr.191. Gew. 2.4 kg; um 10^{45} Injektion i.m. von 1 Amp. Sangostop

Abbildung 4. Kaninchen Nr.192. Gew. 2.3 kg; um 10^{20} Injektion i.m. von 1 Amp. Sangostop

Abbildung 5. 15.IV.37. Kaninchen Nr.150. Gew. 3 kg; um 12^{10} Injektion i.v. von 1 Ampulle Sangostop

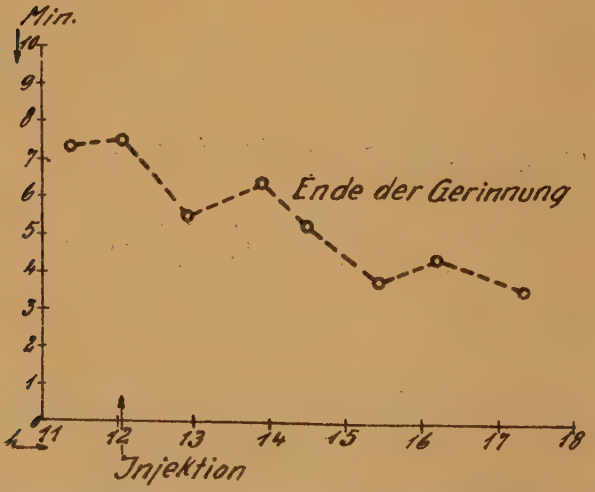


Abbildung 6. 16.IV.37. Kaninchen Nr.151 Gew. 3.1 kg; um 11^{40} Injektion i.v. von 1 Ampulle Sangostop

Zusammenfassung der kurvenmäßigen Erfassung der Einwirkung von parenteralen Pektingaben auf die Blutgerinnung des Kaninchens.

Das Pektin setzt - parenteral angewandt - beim Kaninchen die Blutgerinnungszeit deutlich herab. Die intramuskuläre Applikation wirkt stärker als die intravenöse. Bei intramuskulärer Applikation wird beim Kaninchen nach einer Latenszeit eine starke Gerinnungsbeschleunigung nach etwa 4-6 Stunden erreicht. Die Ergebnisse R i e s s e r s konnten also voll bestätigt werden.

Zur Klärung der Frage, ob Pektin auf den Fermentprozess der Gerinnung selbst einwirkt, glaubten wir die vergleichende, relative Thrombinbestimmung nach W ö h l i s c h heranziehen zu können (Klinische Laboratoriumstechnik von Schittenhelm-Brugsch). Das Prinzip der Methode ist die Messung der Zeiten, in der zwei zu vergleichende Seren unter gleichen Bedingungen ein stabiles Fibrinogenplasma zur Ausflockung bringen. Es wird angenommen, dass dasjenige Serum, das unter gleichen Versuchsbedingungen aus einem Fibrinogenplasma konstant schneller Fibrin ausfällt, mehr oder stärker gerinnungsaktives Thrombin enthält.

Bei Ausführung der Wöhlisch-Methode ergaben sich für unseren speziellen Fall einige Modifikationen und Erfahrungen, die kurz angeführt sein sollen:

1) 3.8-proz. Natriumoxalatlösung erwies sich am besten zur Herstellung eines stabilen Kaninchenfibrinogenplasmas geeignet.

2) Das Fibrinogenplasma wurde für den Versuch stets frisch hergestellt bezw. nicht über 5 Stunden stehen gelassen. Ausserdem wurde, um möglichst gleiche Bedingungen zu schaffen, stets das gleiche Tier (Kaninchen) zur Fibrinogenplasmagewinnung verwandt.

3) Das auf seine Gerinnungsaktivität zu prüfende Serum wurde unter gleichen Temperaturbedingungen stets genau 24 Stunden stehen gelassen.

4) Vor Beginn jedes Versuches wurde Fibrinogenplasma und zur Untersuchung herangezogenes Serum erst in gleicher Weise aus Zimmertemperatur gebracht.

5) Das Fibrinogenplasma wurde im Verhältnis 1:1 mit aqua dest. verdünnt.

6) Bei Ausführung des Gerinnungsversuches wurden gleiche Mengen Fibrinogenplasma und zu prüfendes Serum zusammengetan.

7) Es wurden stets 2 bis 3 Parallelbestimmungen angesetzt.

Vergleichende Thrombinbestimmungen nach Wöhlisch vor und nach Pektin i.m. beim Kaninchen.

	Kaninchen	Nr.	Serum erzielt Flockung des Fibrinogenplasmas nach		
21.5.1937	Normal	199	5'	5'30"	
	Normal	127	4'30"	4'30"	
	Normal	128	5'	5'	
18.5.1937	Normal	199	5'	5'30"	
	Normal	127	6'	6'	
8.5.1937	Pektinisiert	127	3'30"	3'30"	
4 1/2 Stdn.	nach i.m.Injektion von 1 Amp.Sangostop				
22.5.1937	Pektinisiert	199	3'	4'	
	Pektinisiert	128	3'	3'30"	
	Pektinisiert	127	2'30"	2'30"	3'
8.5.1937	Pektinisiert	128	3'	2'30"	
4.5.1937	Normal	154	9'30"	9'30"	
8.5.1937	Normal	126	4'	3'	4'

	Kaninchen	Nr.	Serum erzielt Flockung des Fibrinogenplasmas nach		
11.5.1937	nach i.m.Injektion von 2 Amp.Sangostop				
	Pektinisiert	154	4'30"	4'	3'30"
	Pektinisiert	126	2'30"	3'	3'
16.5.12937	Normal	129	6'	6'	
4 Stdn. nach i.m.Injektion von 2 Amp.Sangostop					
19.5.1937	Pektinisiert	129	2'30"	2'30"	
4 1/2 Stdn. nach i.m.Injektion von 1 Amp.Sangostop					
19.5.1937	Pektinisiert	157	3'30"	4'	
	Pektinisiert	194	3'30"	3'	

Ergebnis.

Mit der vergleichenden Thrombinbestimmung nach W ö h l i s c h lässt sich zeigen, dass das Serum von mit Pektin intramusculär behandelten Kaninchen zur Zeit der nachgewiesenen Gerinnungsförderung gerinnungsaktiver gegen eine Fibrinogenplasmalösung ist, als das Serum unbehandelter Kaninchen. Da nach der Feststellung von W ö h l i s c h stark gerinnungsaktives Serum viel, schwach gerinnungsaktives Serum wenig Alexander Schmidt'sches Thrombin liefert, wäre demnach mit einer Zunahme des Thrombins nach parenteralen Pektingaben zu rechnen.

W ö h l i s c h sagt in der „Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung": „Es ist denkbar, ja wahrscheinlich, dass Änderungen der Blutacidität an verschiedenen Stellen des höchst komplizierten Gerinnungsmechanismus eingreifen können." Es schien daher bei dem sauren Charakter des Pektins interessant, die Einwirkung auf die Alkali-Reserve des Blutes zu untersuchen.

Serum-Alkalireserve vor und nach Pektin intramusculär.

Methode: Gasometrische Methode nach van Slyke

Kaninchen Nr.	Bestimmungs-tag	Gewicht kg	Alkalireserve Vol.% CO_2
Normal 52	22.2.1938	3.1	34.1
	28.2.1938		30.8
4 Stdn. nach 1 Amp.i.m.Sangostop			
	28.2.1938		29.7
4 Stdn. nach 2 Amp.i.m.Sangostop			
	22.3.1938		19.5
Normal 53	24.2 1938	3.4	33.6
	25.2.1938		32.4
4 Stdn. nach 2 Amp.i.m.Sangostop			
	9.3.1938		23.0
4 Stdn. nach 1 Amp.i.m.Sangostop			
	28.2.1938		21.6
Normal 42	25.2.1938	3.9	31.6
	9.3.1938		32.0
4 Stdn. nach 1 Amp.i.m.Sangostop			
	28.2.1938		21.4
Normal 54	9.3.1938	3.1	34.3
	11.3.1938		29.4
4 Stdn. nach 1 Amp.i.m.Sangostop			
	11.3.1938		20.2
Normal 55	24.2.1938	3.0	31.2
	9.3.1938		40.0
4 Stdn. nach 1 Amp.i.m.Sangostop			
	12.3.1938		26.0
Normal 56	24.2.1938	3.3	34.8
	28.2.1938		36.2
	5.3.1938		36.3
4 Stdn. nach 2 Amp.i.m.Sangostop			
	7.3.1938		22.2

Ergebnis.

Die physiologische Schwankungsbreite für die Serum-Alkalireserve des normalen einjährigen männlichen Kaninchens bei Heu-, Rüben-, Hafer-Futter, bei Anwendung der angegebenen Methode, wird mit 29.4 bis 40.0 Vol.% CO_2 bestimmt. Pektin intramusculär in Dosen von 2 und 1 Ampulle Sangostop (9-18 ccm) setzt auf dem ersten Höhepunkt der gerinnungsfördernden Wirkung - nach 4 Stunden - die Serumalkalireserve des Kaninchens deutlich stark herab.

Trotz der vielen Untersuchungen über das Problem, in welcher Weise der Kalk bei der Gerinnung des Blutes mitwirkt, ist diese Frage einstweilen noch dunkel (W ö h l i s c h). Dagegen sicher ist die Tatsache der Bedeutung des Kalkes für die Gerinnung. Da Pektin Calcium und Magnesium gebunden enthält und in dem Präparat Sangostop pro Ampulle 50 mg $CaCl_2$ zusätzlich enthalten sind, musste an eine Änderung des Calciumspiegels des Blutes bei Sangostop-Gaben gedacht werden. Die Erfassung der Verhältnisse zur Zeit des Höchstpunktes der Gerinnungswirksamkeit von Pektin-Sangostop gleicht freilich nur einer Blitzlichtaufnahme. Zur eingehenden Prüfung der ganzen Frage wäre kurvenmässige Erfassung des Serumcalciums und seiner kolloidalen und kristalloiden, elektrisch neutralen und ionisierten Zustandsform nötig.

Serumcalciumwerte des Kaninchens vor und Pektin intramusculär. Methode: Cramer und Tisdall.

Kaninchen Nr.		Bestimmungstag	Gewicht kg	Serumcalcium (Mittelwerte) mg%
Normal	115	8.3.1937	2.8	12.5
Normal	127	8.3.1937	3.1	12.15
Normal	152	12.3.1937	3.4	15.2
Normal	153	12.3.1937	3.0	14.9
Normal	154	12.3.1937	2.9	13.3
Normal	151	16.3.1937	3.2	14.35
Normal	148	16.3.1937	3.1	12.7
Normal	199	16.3.1937	3.4	12.2

Die Normal-Serumcalciumwerte des männlichen Kaninchens im Monat März wurden zwischen 12.2 und 15.2 mg% gefunden.

Literatur:

Alquier Jules und Andrée Michaux (C.r.Acad.Sci., Paris, 205, 748-749, 1937) finden eine Abhängigkeit des Calciumblutspiegels des Kaninchens vom Lebensalter. Neugeborene Kaninchen haben nach diesen Untersuchungen einen Serumcalciumspiegel von 15-17 mg%.

Ko Bun, J.med.Assoc.Formosa 35, 2560-2582, 1936, findet einen Serumcalciummittelwert beim Kaninchen von 14.21 mg%.

Serumcalciumwerte 5 Stunden nach intramusculärer Injektion von 2 Ampullen Sangostop.

Kaninchen Nr.	Bestimmungstag	Serumcalciumwerte mg%
128	12.3.37	12.8
199	12.3.37	13.6
115	8.4.37	16.8
127	8.4.37	14.5
151	9.4.37	20.4
152	8.4.37	16.0

Serumcalciumwerte 5 Stunden nach intramusculärer Injektion von 1 Ampulle Sangostop.

Kaninchen Nr.	Bestimmungstag.	Serumcalciumwerte mg%
153	13.4.37	15.2
154	13.4.37	12.2
128	13.4.37	15.3
199	13.4.37	16.3

Ergebnis: Nach intramusculärer Pektin-Injektion liegt ein Teil der gefundenen Serumcalciumwerte zur Zeit starker gerinnungsfördernder Wirkung über dem gefundenen Normalspiegel, der größere Teil der Werte liegt innerhalb der physiologischen Schwankung.

Blutzellstatus des Kaninchens vor und nach Pektin intramusculär.

A) Thrombozyten

1) Betrachtungen zur Thrombozytenzählmethode nach Lampert-Flössner
2) Thrombozyten quantitativ
3) Thrombozytenresistenz

B) Leukozyten
1) quantitativ
2) qualitativ

C) Erythrozyten

Nach L a m p e r t - Frankfurt a.M. (Dtsch.med. Wschr. Nr.38, 1931) ist es notwendig bei Anwendung der direkten Thrombozytenzählmethode mit der Bernstein- oder Athrombitpipette nach Lampert-Flössner die großen von den kleinen Thrombozyten scharf zu trennen und weiterhin nach der Ätiologie des Restes id est: der nicht durch Altern der Tyrodelösung und dadurch bedingte s Ausfallen von Salzen hervorgerufenen thrombozytoformen Gebilde zu finden. Anlässlich der Zählung der Thrombozyten nach der Lampert-Flössner'schen Methode zur Frage der „kleinen Thrombozyten" angestellten Untersuchungen ergaben:

1) 2 Tage stehendes Normal-Kaninchen-Serum vermischt mit steriler Normallösung zeigt unter dem Mikroskop ebenfalls die tanzenden kleinen Thrombozyten, während sterile Normosallösung allein keine solche kleine thrombozytoformen Bildungen aufweist.

2) 3 Tage stehendes, 30 Min. scharf zentrifugiertes Normal-Kaninchen-Fluoridplasma vermischt mit steriler Normosallösung weist ebenso unter dem Mikroskop die tanzenden kleinen Thrombozytengebilde auf.

Demnach sind wohl diese „kleinen Thrombozyten" nach Lambert als artefizielle Produkte der Vermi-

schung einer kolloidalen Lösung (Serum, Plasma) mit einer Salzlösung zu betrachten. Unvermischtes Fluoridplasma zeigte weniger, aber ebenfalls deutlich, die thrombozytenformen Gebilde.

Der von L a m p e r t als unaufgeklärter Rest bezeichnete Teil der kleinen Thrombozyten ist also artefiziell und nicht als echte Thrombozyten entlarvt.

Bei der Anwendung der Lampert'schen Methode bei unseren Untersuchungen wurden als echte Thrombozyten bezeichnet und gezählt: Die Gebilde von typischer Größe und Gestalt, die kaum merkliche Zitterbewegungen zeigen, agglutinieren und letzlich zerfließen, ferner auch diejenigen einzelliegenden Gebilde, welche die genannten Eigenschaften aufweisen. Unter dieser Gruppe - einzelliegende Thrombozyten - kann sich also wohl eine gewisse Anzahl großer „kleiner Thrombozyten" befinden, also artefizieller Gebilde, was natürlich eine gewisse Unsicherheit bei der Festlegung der Absolutwahl der Thrombozyten verursachen kann. Die zur Unterscheidung herangezogene Eigenschaft - Zitterbewegung - ist wohl hauptsächlich abhängig von der Masse, größere Kunstgebilde könnten also die Zitterbewegung vermissen lassen und zufällig die gewohnten Formen echter Thrombozyten annehmen. Die Möglichkeit einer Differentialdiagnose durch Beobachtung der Agglutination musste schon in der obigen Festlegung dessen, was wir als Thrombozyten anerkennen wollten, eingeschränkt werden. Die Zerfließlichkeit der echten Thrombozyten ist schon individuell verschieden (Alter). Bei der bis zum Verfließen aller echten Thrombozyten verlaufenden Zeitspanne von einigen Stunden würden sich aber dann durch die Wasserverdunstung und Licht- und Wärmeeinwirkung zuletzt die Verhältnisse derart ändern, dass das Bild unübersichtlich wird, und sich also auch auf diese Eigenschaft der echten Thrombozyten - Zerfließlichkeit - keine sichere Differentialdiagnose ergibt.

Die Zahl der in Frage kommenden großen „kleinen Thrombozyten" - also der den echten Thrombozyten so ähnlichen Gebilde - dürfte aber in Wirklichkeit sehr gering sein. Jedenfalls ergaben sich bei einer grösseren Zahl von Thrombozyten-Bestimmungen beim Normalmenschen nach der Lampert'schen Methode bei Blutentnahme aus der Fingerbeere ganz ähnliche Werte als bei der Methode nach Fonio (2 - 300 000).

Besser noch als zur Bestimmung der Absolutzahlen von Thrombozyten dürfte die Direktzählungsmethode nach Lampert bei Einhaltung gleicher Bedingungen und der unerlässlichen entsprechenden Übung zu Vergleichsuntersuchungen verwendet werden können. Dies veranlasste uns bei unseren Untersuchungen über die Einwirkung von Pektin auf die Thrombozytenzahl die Lampert'sche Methode zu benützen.

Thrombozytenwerte quantitativ vor und nach Pektin intramusculär beim Kaninchen. Methode Lampert-Flössner (Entnahme aus dem strömenden Venenblut).

Normalkaninchen Nr.	Bestimmungstag	Zeit	Gewicht kg	Thrombozytenzahl
42	1.1.38	11^h	3.25	240 000
	8.2.38	16^h		360 000
56	1.1.38	11^h	3	690 000
	2.2.38	11^h		590 000
55	2.2.38	16^h	3.25	440 000
	3.2.38	11^h		530 000
54	4.5.38	16^h	3.00	510 000
	7.2.38	11^h		790 000
53	3.2.38	16^h	3.25	480 000
	5.2.38	11^h		660 000
52	4.2.38	16^h	3.10	540 000
	8.2.38	11^h		580 000

Ergebnis.

Die Normal-Thrombozytenwerte des normalen männlichen Kaninchens nach der Methode Lampert-Flössner bestimmt bei Entnahme des Blutes aus der strömenden Vene zeigen eine physiologische Schwankung zwischen 240 000 und 790 000, also einen Mittelwert von etwa 530 000.

Konstante Differenzen zwischen Vor- und Nachmittag im Sinne der häufig beobachteten Tagesschwankungen lassen sich nicht erkennen.

Thrombozytenwerte, 5 Stdn. und 24 Stdn. nach Injektion intramusculär von 1 Ampulle Sangostop beim Kaninchen.

Kaninchen Nr.	Bestimmungstag	nach Stunden	Thrombozytenzahl
52	9.2.38	5	1 140 000
	10.2.38	24	430 000
54	10.2.38	5	810 000
	11.2.38	24	390 000
53	10.2.38	5	560 000
	11.2.38	24	760 000
55	12.2.38	5	660 000
	13.2.38	24	590 000
56	11.2.38	5	540 000
	12.2.38	24	560 000
52	14.2.38	5	620 000
	15.2.38	24	670 000
42	14.2.38	5	360 000
	15.2.38	24	520 000

Ergebnis.

Nach Pektin intramusculär beim männlichen Kaninchen 5 und 24 Stunden nach der Injektion zeigen in der Mehr

zahl der Fälle die Thrombozytenwerte nur Schwankungen innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite, in einzelnen Fällen eine Erhöhung darüber hinaus.

Literatur.

G a s e y A.E, und P.D. R o s a l i n (Ber.ges.Physiol 71, 710, 1933) Untersuchungen an 148 Kaninchen ergaben eine physiologische Schwankungsbreite der Thrombozyten von 220 000 - 845 000, also einen Mittelwert von 504 000 - 533 000.

Thrombozytenresistenzzeiten normaler Kaninchen gegen Glas.

Von den gezählten Thrombozyten waren zerflossen

bei Kaninchen Nr.	Bestimmungstag	%
nach 2 Stunden		
56	12.2.38	33
55	12.2.38	37
55	14.2.38	18
nach 1 1/2 Stunden		
52	16.2.38	41
54	16.2.38	11
56	17.2.38	56
42	17.2.38	15

Nach Pektin intramusculär nach 5 Stunden, nach 1 1/2 Stunden Beobachtungszeit

bei Kaninchen Nr.52	am 18.2.38	25 %
Kaninchen Nr.53	am 18.2.38	39 %

Ergebnis.

Die Resistenzzeiten der Thrombozyten gegen Glas bei normalen Kaninchen zeigten solche Schwankungen, dass eine Feststellung, ob eine Verlängerung oder Verkürzung dieser Resistenzzeit gegen Glas unter Einwirkung von Pektin zustande kommt, nicht getroffen werden konnte.

W ö h l i s c h schreibt in „Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung": „Früher sind wohl die Blutplättchen in gerinnungsphysiologischer Hinsicht zu Gunsten der Leukozyten überschätzt worden." Wie schon M o r a w i t z erwähnt, gerinnt auch Gansplasma (keine Thrombozyten) schließlich spontan ohne Zusatz von Gewebssäften und die Gerinnung beginnt sodann bei vorhergegangener Sedimentierung der Blutzellen in der Schicht der Leukozyten, die offenbar auch Thrombokinase, nur langsamer als die labilen Plättchen an das Plasma abgeben.

Es ist wohl sicher, dass sowohl Thrombozyten wie Leukozyten sich an der Lieferung der aktiven Substanzen beteiligen.

Leukozytenwerte normaler männlicher Kaninchen.

Kaninchen Nr.	Bestimmungstag	Gewicht kg	Zeit	Leukozytenzahl
55	3.2.38	3.2	11^h	8650
	2.2.38		16^h	9175
53	5.2.38	3.25	11^h	7750
	3.3.38		16^h	8050
52	4.2.38	3.00	11^h	10250
	8.2.38		16^h	8875
54	4.2.38	3.00	16^h	6900
	7.2.38		11^h	8025
42	1.2.38	3.25	11^h	9375
	8.2.38		16^h	8750
56	1.2.38	3.00	16^h	7500
	2.2.38		11^h	9475

Die Leukozytenwerte des normalen männlichen Kaninchens werden innerhalb einer Schwankungsbreite von 6900 bis 10250 gefunden.

Leukozytenwerte, 5 und 24 Stunden nach Injektion von 1 Amp. Sangostop intramusculär beim Kaninchen.

Kaninchen Nr.	Bestimmungs-tag	nach Stunden	Leukozyten-zahl
52	9.2.38	5	6250
	10.2.38	24	9225
	14.2.38	5	5375
	15.2.38	24	12525
54	10.2.38	5	5325
	11.2.38	24	8625
53	10.2.38	6	4450
	11.2.38	24	6675
55	11.2.38	5	6025
	12.2.38	24	9400
56	11.2.38	5	5900
	12.2.38	24	11000
42	14.2.38	5	5650
	15.2.38	24	9575

Ergebnis.

5 Stunden nach Injektion von Pektin intramusculär findet sich beim Kaninchen eine Verminderung der Leukozytenzahl im Blute, alle Werte lagen unterhalb der normalen physiologischen Schwankungsbreite. Nach 24 Stunden der Injektion finden sich wieder innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite oder darüber liegende Werte.

Leukozyten-Differentialblutbilder des normalen männlichen Kaninchens.

Kaninchen 55 2.5.38

Seg 19; Lympho 76; Baso 3; Eos 2 %

16.5.38

Seg 39= Lympho 56; Mono 2; Baso 1; Eos 1 %

Kaninchen 54 16.5.38

Seg 23; Lympho 69; Mono 5; Eos 3 %

Kaninchen 52 16.5.38

Seg 21; Lympho 77; Baso 1; Eos 1 %

Kaninchen 53 16.5.38

Seg 28; Lympho 69; Mono 2; Baso 1 %

Kaninchen 56 16.5.38

Seg 15; Lympho 83; Mono 1; Stabf. 1 %

Kaninchen 42 16.5.38

Seg 9; Lympho 89; Mono 1; Baso 1 %

Ergebnis.

Bei allen Kaninchen findet sich eine sehr stark ausgeprägte relative Lymphozytose.

Leukozyten-Differentialblutbilder von Kaninchen, 4 Stdn. nach intramusculärer Injektion von 2 Amp. Sangostop (Bestimmungstag 13.6.38)

Kaninchen 55: Seg 57; Lympho 41; Eos 2 %

Kaninchen 54: Seg 72; Lympho 24; Baso 4 %

Kaninchen 52: Seg 49; Lympho 47; Stabf. 2 %; Eos 2 %

Kaninchen 53: Seg 52; Lympho 42; Mono 4; Eos 3 %

Kaninchen 42: Seg 19; Lympho 77; Mono 2; Stabf.1; Eos 1

Kaninchen 56: Seg 39; Lympho 55; Mono 3; Stabf.1; Eos 2

Ergebnis.

Nach Injektion von Pektin intramusculär findet sich beim Kaninchen nach 4 Stunden eine starke Vermehrung der segmentkernigen Leukozyten, bis zur Umkehr des beim Kaninchen normalen Verhältnisses der Zahlen von Segmentkernigen zu Lymphozyten.

Erythrozytenwerte normaler männlicher Kaninchen.

Kaninchen Nr.	Bestimmungs-tag	Erythrozyten-zahl
55	3.2.38	4.96 Mill.
	2.2.38	8.25 "
53	3.2.38	8.30 "
	5.2.38	6.40 "
56	2.2.38	5.856 "
	1.2.38	6.264 "
42	1.2.38	5.28 "
	8.2.38	6.80 "
52	8.2.38	5.20 "
	4.2.38	5.16 "
54	4.2.38	6.960 "
	5.2.38	6.96 "

Ergebnis.

Die Erythrozytenzahlen normaler Kaninchen werden zwischen 5 und 8.3 Mill. gefunden.

Erythrozytenwerte nach Sangostop intramusculär.

Kaninchen Nr.	Bestimmungs-tag	nach Stunden	Erythrozyten-zahl
52	9.2.38	5	5.60 Mill.
	10.2.38	24	5.26 "
54	10.2.38	5	6.64 "
	11.1.38	24	5.96 "
53	10.2.38	5	8.04 "
	11.2.38	24	8.70 "
56	11.2.38	5	6.20 "
	12.2.38	24	6.70 "
42	14.2.38	5	5.60 "
	15.2.38	24	6.43 "
55	11.2.38	5	8.03 "
	12.2.38	24	7.33 "

Ergebnis.

Pektin intramusculär hat keinen Einfluss auf die Erythrozytenwerte im Blut von Kaninchen. Die beobachteten Werte liegen innerhalb der physiologischen Schwankung.

Blutsenkungsreaktion des Kaninchens vor und nach Pektin intramusculär nach der Methode Westergreen.

Kaninchen Nr.	Bestimmungstag	Gewicht kg	BKS nach Westergreen
Normal 195	12.10.36	2.9	3/7
" 196	12.10.36	3.2	2/5
" 56	12. 2.38	3.3	2/3
" 55	12. 2.38	3.0	1/2
" 53	13. 2.38	3.4	1/2
" 42	13. 2.38	3.9	2/3
" 52	6. 7.38	3.0	1/3
" 55	6. 7.38	3.5	2/3
5 Stdn. nach 2 Amp.i.m.Sangostop			
195	14.10.36	2.9	3/7
	14.10.36		2/4
4 Stdn. nach 1 Amp.i.m.Sangostop			
42	9. 7.38	3.7	1/4
53	9. 7.38	3.3	2/3

Ergebnis.

Die Blutsenkungsreaktion des (männlichen) Kaninchens liegt an sich niedrig. Pektin intramusculär hat keinen fassbaren Einfluss auf die Blutsenkungsgeschwindigkeit.

Die Serumeiweißkörperfraktionen vor und nach Pektin parenteral. Methode: Halbmikromethode nach Howel.

Kaninchen Nr.	Gesamt-Serum-eiweißkörper g%	Gesamt-globulin g%	Albu-min g%	Rest-N g%	Quotient Albumin/ Globulin
Normal 42 2.7.38 Gew.3.5 kg	5.803	2.265	3.504	0.034	1.582
24.7.38 Gew.3.6 kg	6.238	1.982	4.219	0.037	2.129
4 Stdn. nach 2 Amp. i.m.Sangostop 42	6.573	2.961	3.570	0.043	1.205
Normal 52 28.6.38 Gew.2.9 kg	6.734	1.834	4.842	0.053	2.640
21.7.38 Gew.2.9 kg	6.801	2.983	3.774	0.044	1.258
4 Stdn. nach 2 Amp. i.m.Sangostop 52 11.8.38 Gew.2.9 kg	6.638	3.667	2.904	0.067	0.79

Literatur zu Serumeiweißkörper des Kaninchens.

H. K e i l h a c k in Naunyn (Schmiedebergs Arch.180, 440, 1936) findet folgende Normalwerte:

Gesamt-Stickstoff	0.927 - 1.261 g%
Rest-Stickstoff	0.024 - 0.074 g%
Gesamt-Globulin	1.257 - 3.437 g%
Albumin	3.500 - 5.087 g%
Gesamt-Eiweißkörper	5.7935- 7.88125 g%

Ergebnis.

Die gefundenen Normalwerte liegen innerhalb der von H. K e i l h a c k gefundenen Schwankungsbreite, ebenso die Werte nach Pektin intramuculär zur Zeit

des Höhepunktes der Gerinnungsförderung. Der Albumin/Globulin-Quotient zeigt eine Tendenz zur Erniedrigung, deren Gesetzmäßigkeit aber an einem größeren Material erhärtet werden müsste. Auf Bestimmung der Fibrinogenwerte wurde aus methodischen Gründen verzichtet.

Wenn wir die Ergebnisse der Untersuchungen über den Mechanismus der Wirkung von Pektin auf die Blutgerinnung und Blutstillung zusammenfassen, so können wir sagen, dass sicher verschiedene Faktoren zusammenwirken. Nachweisen ließ sich eine stärkere Gerinnungsaktivität des Serums pektinbehandelter Kaninchen, was wohl als eine Aktivierung oder Vermehrung des Thrombins gedeutet werden darf. Diese Aktivierung wäre sowohl als eine durch Reizung des Endothels durch die saure Natur des in das Blut übertretenden Pektins und dadurch bewirkte Thrombokinasevermehrung (R i e s s e r) oder auch durch eine Ausschaltung physiologischer Hemmungssubstanzen und dadurch wieder größere Wirksamkeit von intravasal präformiertem Thrombin denkbar. Wenn man die Funktion des Kalkes bei der Blutgerinnung - wie dies D y c k e r h o f f und K ü r t e n tun - in einem Antagonismus zu den Hemmungskörpern der Gerinnung sieht, wäre die bei einem Teil der Kaninchen zu dem herausgegriffenen Zeitpunkt beobachtete Erhöhung des Serumcalciumspiegels dahin auszulegen, dass dieser allerdings bald wieder zur Ausscheidung kommende Kalk intravasal Hemmungskörper ausschalten könne. Vor allem ist dabei daran zu denken, dass ein beträchtlicher Teil dieses Calciums durch das in geringen Mengen im Pektinmolekül vorhandene Magnesium, das eine calciumionisierende Funktion besitzen soll, in ionisierter, also sehr wirksamer Form vorläge. Ob die Verminderung der Alkalireserve, die beim Kaninchen beobachtet wurde, im Sinne einer Änderung der Blutsalzharmonie dabei eine unterstützende Wirkung hat, bleibe unentschieden. Beim Menschen ist durch die pro kg Körpergewicht durchschnittlich

bedeutend geringere Dosierung der Pektine zur Blutstillung wohl kaum eine beträchtliche Einwirkung auf die Alkalireserve anzunehmen. Eine Erhöhung der Serumviskosität pektinisierter Kaninchen konnte R i e s s e r nicht finden. Aus unseren Untersuchungen über die Blutzellzahl und die Serumeiweißkörper ergibt sich ebenfalls kein Anhalt für die Annahme einer Erhöhung der Gesamtviskosität des Blutes durch Einzelzunahme entweder der Blutzellen oder des Serumgesamteiweißes. Ob die beobachtete Tendenz des Albumin/Globulin-Quotienten zur Erniedrigung im Sinne einer relativen Zunahme der grob-dispersen Eiweißkörper und damit einer größeren Labilität des Substrates des Gerinnungsvorganges bei dem geringen Untersuchungsmaterial gedeutet werden darf, erscheint zweifelhaft. Die Umkehrung der relativen Lymphozytose des Kaninchens in eine relative Neutrophilie, die wie beobachten konnten, könnte sowohl durch die saure Natur des Pektins, wie auch durch das Calcium oder auch durch beide zusammen, bedingt sein. Sie spricht wohl für eine Erhöhung des Sympathicustonus. In diesem Zusammenhang kann an eine größere Adrenalinausschüttung und damit Wirksamkeit von Pektin auf das Gefäßsystem gedacht werden, denn nicht nur die Verminderung der Gerinnungszeit, auch die Wirkung der Gefäßkomponente ist zur Deutung der klinisch beobachteten Blutstillungswirkung der Pektine in Betracht zu ziehen. Die von D i e t r i c h und O e r t e l beschriebene Zunahme der Thrombozytenzahl (beim Menschen) konnte beim Kaninchen, zum mindesten zur Zeit der höchsten Wirksamkeit von Pektin auf die Gerinnungszeit des Kaninchens, nicht festgestellt werden. Beim Menschen wirkt Pektin allerdings ja anscheinend wesentlich länger als beim Kaninchen. Zumindestens also beim Kaninchen scheinen die quantitativen Thrombozytenverhältnisse zur Klärung der Gerinnungs- und Blutstillungswirkung von Pektin kaum heranziehbar. Über die qualitativen Thrombozytenverhältnisse kann aus methodi-

schen Gründen nichts Sicheres gesagt werden. Da sich zur Zeit des Höhepunkts der Blutgerinnungswirksamkeit von Pektin stets eine Verminderung der Leukozytenzahl im Blut der Kaninchen fand, wurde daran gedacht, dass durch Leukozytenverfall an der sauren Injektionsstelle, der die Leukozytenzuwandern werden, gerinnungsaktive Substanzen ins Blut eingeschwemmt werden. Auch kann wohl angenommen werden, dass in geringem Umfang Gewebszerfallstoffe von der Injektionsstelle selbst ins Blut gelangen können.

Erstaunlich bleibe jedenfalls, dass die Wirksamkeit von Pektin in vivo von seiner Acidität abhängig ist. R i e s s e r fand bei allen untersuchten parenteral Kaninchen verabfolgten Säuren eine blutgerinnungsbeschleunigende Wirkung. A. W a d s w o r t h , F. M a l t a n e r und E. M a l t a n e r dagegen finden umgekehrt, dass all organischen Säuren eine ihrer Acidität proportionale Gerinnungshemmung besitzen, einige polymere organische Säuren eine Coniferylglycylsäure und eine Saliretinglycylsäure werden sogar zur Herstellung gerinnungsverhindernder Handelspräparate verwandt. Man erinnert sich dabei an die Angabe F e i ß l y s über die gerinnungshemmende Wirkung von Pektin beim Hunde, die allerdings bisher anscheinend nicht nachgeprüft worden ist. Manche Widersprüche und Probleme sind also beim Mechanismus der Wirkung von Pektin auf Blutgerinnung und Blutstillung noch zu lösen.

O. R i e s s e r schreibt 1935 (Arch.f.exper. Path.u.Pharm):

„Wir wissen nichts über das Schicksal parenteral verabfolgter Pektinsubstanzen im Organismus und selbst über den Stoffwechsel bei oraler Verabfolgung ist kaum etwas Sicheres bekannt. Verwunderlich genug bei einer Substanz, die zu den Kohlehydraten gehört und regelmäßiger Bestandteil der pflanzlichen Nahrungsstoffe ist."

So ist die Frage nach der Verwertung eines so weit verbreiteten Kohlehydrates ohne Zweifel von nicht geringem ernährungsphysiologischen Interesse. Die S t e p p'sche Schule hat sich nun schon seit Jahren immer wieder mit der Frage des Schicksals von Pektinsubstanzen im Organismus beschäftigt. So stammt auch ein beträchtlicher Teil unserer Kenntnisse darüber von Mitarbeitern und Schülern W. S t e p p s . V o i t wies nach, dass nach größeren Pektingaben beim Menschen die Menge der im Harn ausgeschiedenen Ameisensäure als Oxydationsprodukt des aus dem Pektin abgespaltenen Methylalkohols erheblich zunimmt. I m h ä u s e r fand, dass Bakterien des menschlichen Kots Pektin schnell aufspalten. Des weiteren erbrachte er Hinweise auf eine Verwertung der Pektinkohlehydrate durch die Feststellung, dass die Harnacetonkörperausscheidung des durch Phlorhizininjektionen künstlich diabetisch gemachten Hungerhundes unter Pektingaben eingeschränkt wird. Eine Glykogenanreicherung der Leber von Hungerkaninchen und Hungerhunden durch Pektingaben und die Verhinderung der Leberverfettung beim Phlorhizinhungerhunde hatte derselbe Verfasser nicht erzielen können, ebenso ergab sich keine verwertbare Beeinflussung der Blutzuckerkurve beim normalen Hunde unter Pektinfütterung. Dagegen konnte O. v. F ü r t h und P. E n g e l nach Verfütterung von Hydratopektin, das einen starken Arabangehalt besitzt, bei Ratten eine Steigerung des Glykogengehaltes der Leber feststellen. Im Hinblick auf die Spärlichkeit der vorliegenden Kenntnisse über den Pektinabbau im Körper schien eine erneute Beschäftigung mit dem Problem durchaus gerechtfertigt, insbesondere auch, seit Pektin in steigendem Maße auch in der Nahrungsmittelindustrie Bedeutung als Zusatz gewinnt und seit die Frage aufgetaucht ist, ob vielleicht der Grundbaustein des Pektins die d-Galakturonsäure für gewisse Säugetierorganismen ein notwendig mit der Nahrung zugeführter Stoff sein könnte, dessen Fehlen sich in Schäden bemerkbar machen kann. Tatsächlich berichten

auch amerikanische Forscher über die Beziehung der Galakturonsäure zum selbstregulatorischen Abwehrprozess von Kaninchen. Nach P. Sullivan Nicolas und H. Ira Manvolle (Amer.Journ. public. Health 27, 1108-1115, 1937) sind Tiere, denen Vitamin A und Galakturonsäure in ungenügender Menge zugeführt werden, imstande Lysozym zu produzieren, vermögen es aber nicht zur Abwehr zu benutzen. Auch der Gedanke, dass in der Natur die Galakturonsäure und Glucuronsäure den Ausgangspunkt für die so wichtige, für den menschlichen Organismus unentbehrliche Askorbinsäure sein könnte, lenkt die Aufmerksamkeit wieder auf die Pektinsubstanzen. Genügt doch, wie T. Reichstein und Grüßner (Techn.Hochschule, Zürich 1937) zeigten, die Verschiebung eines Oxydationsäquivalentes, um von der Galakturonsäure zu einem Hydrate der Askorbinsäure zu kommen.

Zunächst stellten wir uns die Frage, ob Pektin eindeutig als Nahrungsmittel im tierischen Organismus verwendet wird, und untersuchten, ob Pektingaben peroral beim normalen Hungerkaninchen in der Lage sind, die Blut- und Harnacetonkörper, die bei Hunger beträchtlich ansteigen, wieder zu normalisieren und damit indirekt die Glykogenbildung in der Leber zu erfassen. Diese Untersuchung ist durch den Vorgang von Imhäusers Untersuchungen über die Harnacetonkörper des phlorhizinbehandelten Hungerhundes unter Pektingaben nicht überflüssig geworden, denn abgesehen von dem verschiedenen Versuchstier gibt vor allem die Phlorhizinbehandlung des Versuchstieres in diesem Zusammenhang zu Bedenken Anlass.

A. Hahn - München schreibt: „Wohl sicher ist die Wirkung von Phlorhizin auf die Niere und das damit verbundene Durchlässigwerden der Nierenepithelien für Glucose nicht die alleinige Ursache der gesamten durch Phlorhizin verursachten Störung des Kohlehydratstoff-

wechsels. In irgend einer Weise beeinflusst Phlorhizin den Kohlehydratstoffwechsel direkt." O.v. F ü r t h äussert sich dahingehend, dass nicht alle Substanzen, welche etwa bei den verschiedenen Diabetesformen für Zuckerbildner gelten, es deswegen auch im nichtdiabetischen Organismus sein müssen.

Die Verhältnisse bei Phlorhizindiabetes können also wohl nicht einfach auf normale Hungerstoffwechselverhältnisse und ihre Acetonkörperverhältnisse übertragen werden. Schließlich hat sich die Methodik der Erfassung der Acetonkörper in Harn und Blut inzwischen durch die L a u e r s e n'sche Apparatur so verbessert, dass die mit den früheren Methoden erzielten Werte der Nachprüfung vielfach bedürftig erscheinen. Denn schließlich ist ja wissenschaftliches Denken - wie M ü l l e r - Freienfels (Psychologie der Wissenschaft) sagt - dadurch charakterisiert, dass es eine Fülle von Nüancen der Verificiertheit unterscheidet.

Als Vorarbeit unserer Untersuchung mussten zunächst eine Reihe von Normalwerten der Harn- und Blutacetonkörper gesunder Kaninchen als Ausgangswerte mit der von uns verwandten Methodik nach L a u e r s e n aufgestellt und das Verhalten von Blut- und Harnacetonkörpern im Hunger bei Kaninchen innerhalb einer bestimmten Zeitspanne ermittelt werden. Denn auch eine gesetzmäßige Abhängigkeit von Blutacetonkörperspiegel zu Harnacetonkörperausscheidung hat sich bisher nicht gezeigt, was ebenfalls die Ergebnisse I m h ä u s e r s , die sich nur auf Harnacetonkörper beziehen, ergänzungsbedürftig erscheinen lässt.

In der Literatur fanden sich wenig oder keine Angaben über Normalacetonkörper von Blut und Harn von Kaninchen. Einige Angaben macht ein Japaner Kawamura G o j i , der den Mittelwert für Aceton und Acetessigsäure im normalen Kaninchenblut mit 0.66 mg% angibt, und die Ungarin Kallos D e f f n e r (Ztschr.f.exp. Med.92, 389-393, 1934) über Ketonaemie beim Kaninchen.

Schwierigkeiten machte vor allem die quantitative Erfassung der täglichen Harnmenge der Kaninchen, die schließlich durch Katheterisierung und entsprechendes Ausstreichen der Vesica erzielt wurde.

Es ergaben sich folgende Acetonkörper-Normalwerte:

Normalacetonkörperwerte des gesunden männlichen Kaninchens im Blut,

Kaninchen Nr.	Bestimmungs-tag	Gesamt-Aceton mg%	ß-Oxybutter-säure mg%
127	5.3.37	0.67	1.96
151	5.3.37	0.85	3.01
154	4.4.37	0.96	3.01
191	4.4.37	0.68	2.83
153	4.4.37	0.37	2.07
188	4.4.37	0.67	1.90
151	4.4.37	1.14	3.00
158	6.4.37	1.05	3.02
122	6.4.37	0.85	3.23
128	6.4.37	1.19	3.23
199	6.4.37	0.57	2.77
127	6.4.37	0.56	3.05
55	2.7.38	0.27	2.87

Ergebnis.

Der Durchschnittswert für Aceton und Acetessigsäure (Gesamtaceton) im Blut des normalen Kaninchens liegt bei 0.80 mg%.

Beobachteter Minimalwert: 0.27 mg%
Beobachteter Maximalwert: 1.19 mg%

Der Durchschnittsnormalwert für ß-Oxybuttersäure im normalen Kaninchenblut liegt bei 2.70 mg%.

Beobachteter Minimalwert: 1.90 mg%
Beobachteter Maximalwert: 3.23 mg%

Harnacetonkörper normaler männlicher Kaninchen.

Kaninchen Nr.	Bestimmungs-tag	Gesamt-Aceton mg%	ß-Oxybuttersäure mg%
192	1.12.36	0.18	3.15
200	1.12.36	0.96	7.01
191	1.12.36	0.23	4.24
200	2.12.36	0.56	4.56
192	2.12.36	0.50	2.60
191	5.12.36	0.15	1.20
200	5.12.36	0.54	3.06
192	5.12.36	0.35	2.15
190	7.12.36	1.04	6.22
190	8.12.36	0.31	5.08
190	9.12.36	0.25	1.98
190	10.12.36	0.18	2.76
190	12.12.36	0.12	1.08
190	13.12.36	0.22	1.45
122	16. 2.37	0.56	2.95
122	17. 2.37	0.69	4.28
200	16. 2.37	0.24	0.74
200	17. 2.37	0.89	5.96
151	11. 3.37	0.57	3.05
115	9. 3.37	0.05	3.24

Ergebnis.

Der Durchschnittswert für Aceton und Acetessigsäure (Gesamtaceton) im Harn des normalen männlichen Kaninchens liegt bei 0.4 mg pro die.

Beobachteter Minimalwert: 0.05 mg%
Beobachteter Maximalwert: 1.04 mg%

Der Durchschnittswert für ß-Oxybuttersäure im Harn des normalen männluchen Kaninchens liegt bei 3.5 mg% pro die.

Beobachteter Minimalwert: 0.74 mg%
Beobachteter Maximalwert: 7.01 mg%

Acetonkörper im Harn normaler männlicher Kaninchen im Hungerversuch.

		Kaninchen Nr.	Gesamt-Aceton mg	ß-Oxybuttersäure mg
1. Hungertag:	8.12.36	191	1.12	7.00
		192	0.89	6.11
		200	0.46	3.05
2. Hungertag:	9.12.36	191	1.34	7.72
		192	1.15	8.48
		200	1.55	7.44
3. Hungertag:	10.12.36	191	1.72	7.79
		192	1.68	8.45
		200	2.03	9.39
4. Hungertag:	11.12.36	191	2.41	17.22
		192	1.75	8.59
		200	1.42	18.63
5. Hungertag:	12.12.36	191	0.96	7.20
		192	0.86	3.62
		200	0.73	2.25
6. Hungertag:	13.12.36	191	0.79	4.16
		192	2.77	8.33
		200	1.30	43.10

Ergebnis.

Im Hungerversuch steigen die Harnacetonkörperwerte des gesunden Kaninchens über den beobachteten Mittelwert für Gesamt-Aceton (0.4 mg) und für ß-Oxybuttersäure (3.5 mg) pro die hinaus und ebenso über die obere Grenze der beobachteten physiologischen Schwankungsbreite (für Gesamt-Aceton 1.04 mg, für ß-Oxybuttersäure 7.01 mg) hinaus an, am 5.Tage zeigen die Werte einen Rückgang, um dann wieder in die Höhe zu gehen.

Blutacetonkörper des normalen hungernden männlichen Kaninchens unter der Einwirkung der peroralen Pektingabe.

Normale Kaninchen wurden an ihrem 6.Hungertage auf ihren Acetonkörperspiegel untersucht (Blut), anschliessend gleich mit der Sonde jedem der rund 3 kg schweren Tiere 10 g reines Apfelpektin eingegeben und nach 24 Stunden, am 7.Hungertag, wiederum die Blutacetonkörperwerte bestimmt.

	Kaninchen Nr.	Gesamt-Aceton mg%	β-Oxybuttersäure mg%
6.Hungertag: 11.2.37	128	1.88	5.00
	123	2.60	5.56
	199	1.64	5.00
Kontroll-Kaninchen	191	1.27	4.28
7.Tag nach 10 g Reinapfel-Pektin per os 12.2.37	128	0.96	2.24
	123	0.29	1.74
	199	0.28	1.78
Kontroll-Kaninchen	191	1.10	3.56
5.Hungertag: 17.2.37	152	0.96	2.50
	153	1.16	4.13
	154	0.67	3.13
6.Tag nach 11 g Reinapfel-Pektin peroral 18.2.37	152	0.27	0.98
	153	0.96	1.20
	154	0.56	1.96

Ergebnis.

Durch perorale Gabe von 10-11 g Reinapfelpektin werden die Hungeracetonkörperwerte im Blute normaler Kaninchen eindeutig gesenkt und normalisiert. „Pektin als Nahrungsmittel".

Harnacetonkörper von Hungerkaninchen im Kurativversuch mit Reinapfelpektin peroral.

	Kaninchen Nr.	Gesamt-Aceton mg	β-Oxybuttersäure mg
6.Hungertag: 3.3.38	128	1.54	7.86
	123	1.99	6.89
	199	0.96	6.39
Kontroll-Kaninchen	191	0.97	10.62
7.Hungertag: 4.3.38 nach 11 g Reinapfelpektin peroral			
	128	0.52	4.67
	123	0.57	3.26
	199	0.70	1.29
Kontroll-Kaninchen	191	1.03	5.72
5.Hungertag: 18.3.38	152	0.78	7.84
	153	1.20	7.19
	154	1.28	8.65
6.Hungertag: 19.3.38 nach 11 g Pektin peroral	152	0.94	3.10
	153	0.23	0.51
	154	0.13	1.05

Ergebnis.

Im Ganzen eine Verringerung der Acetonkörper im Harn normaler männlicher Hungerkaninchen nach Verfütterung von Rein-Apfelpektin mit der Schlundsonde.

Nachdem gezeigt werden konnte, dass Pektin peroral beim Hungerkaninchen eine Normalisierung von Blut- und Harnacetonkörpern zuwege bringt, interessierte die Frage, ob bei parenteraler Applikation von Pektin in kleineren Mengen (2 Ampullen Sangostop) eine Einwirkung auf Blut- und Harnacetonkörper von Hungerkaninchen stattfindet.

Blutacetonkörper von normalen Hungerkaninchen unter der Parenteralgabe von 2 Ampullen Pektin-Sangostop.

		Kaninchen Nr.	Gesamt-Aceton mg%	ß-Oxybuttersäure mg%
5.Hungertag:	10.3.37	191	0.56	6.64
		199	0.89	3.84
		128	1.79	6.42
6.Hungertag:	11.3.37			
nach i.m.Injektion von 2 Amp.Sangostop				
		191	1.01	4.68
		199	1.23	5.44
		128	1.10	5.01

Ergebnis.

Parenterale Pektingaben in kleineren Mengen (2 Amp. Sangostop) haben keinen deutlichen Einfluss auf die Blutacetonkörperwerte von normalen Hungerkaninchen.

Harnacetonkörper unter Parenteralgabe von Pektin (2 Amp. Sangostop) bei normalen Hungerkaninchen.

		Kaninchen Nr.	Gesamt-Aceton mg%	ß-Oxybuttersäure mg%
4.Hungertag:	20.3.37	191	1.53	8.37
		19?	0.76	6.74
		128	1.22	5.56
5.Hungertag:	21.3.37	191	1.05	21.95
		199	1.35	6.78
		128	1.19	5.19
6.Hungertag:	22.3.37	191	0.69	7.24
		199	0.84	9.96
		128	0.84	5.37

Ergebnis.

Pektin parenteral in kleinen Mengen (2 Amp.Sangostop) hat beim normalen Hungerkaninchen keinen deut-

lichen Einfluss auf die ß-Oxybutterausscheidung im Harn, Aceton und Acetessigsäureausscheidung zeigt eine geringgradige Erniedrigung.

Blutreduktionsvermögen nach Hagedorn-Jensen unter der Einwirkung von Pektin parenteral (1Amp.Sangostop).

Kaninchen Nr.1: 23.9.36 Gewicht 3.4 kg

	mg%
vor Injektion	116
30 Min. nach Injektion i.m. ...	156
105 " " " " ...	114
240 " " " " ...	135

Kaninchen Nr.2: 24.9.36 Gewicht 3 kg

vor Injektion	132
30 Min. nach Injektion i.m. ...	140
90 " " " " ...	150
240 " " " " ...	142
360 " " " " ...	124

Zur Literatur über den Blutzucker des normalen Kaninchens:

Nach S.G. G e n e s s und W.P. K o m i s s a r e n k o (Biochem.Ztschr.1936, S.420) schwankt nach Untersuchungen an 1020 normalen Kaninchen der Blutzucker von normalen nüchternen Kaninchen in weiten Grenzen zwischen 60 und 160 mg%.

M. L e v a i und Olga W a l d b a u r (Dtsch. med.Wschr. 1929, Nr.51, S.1612) haben an: Das Kaninchen ist kein geeignetes Blutzuckertestobjekt, da es starke normale Schwankungen aufweist.

H a l m J. (Ztschr.f.Strahlentherapie 52, 101-114, 1935) sagt: Der Blutzucker des Kaninchens weist unberechenbare Ausschläge auf.

R.W.J. M ü l l e r (Diss. Köln 1936) findet bei Untersuchungen an 4 Tieren (!) eine physiologische Blutzuckerschwankungsbreite von 88-133 mg%.

Ergebnis.

Nach den Angaben der Literatur wären demnach die nach intramusculärer Pektingabe auftretenden Schwankungen nicht zu deuten, da sie innerhalb der weiten physiologischen Schwankungsbreite liegen.

Da von allen bisherigen Untersuchern die Frage noch nicht geklärt werden konnte, ob bei intramuskulärer Applikation Pektin selbst oder Bestandteile desselben ins Blut aufgenommen werden, schien es interessant, diesem Problem durch Restkohlenstoffbestimmungen näher zu kommen. Die Methode der Restkohlenstoffbestimmung im Blute ist seit den grundlegenden Untersuchungen von S t e p p inzwischen von L a u e r s e n und zuletzt von L a u e r s e n und B o l d t so verbessert worden, dass dann eine Erfassung von Pektin oder seiner Abbauprodukte im Blut aussichtsreich schien, vorausgesetzt, dass sich eine sehr geringe physiologische Schwankungsbreite beim normalen Versuchstier fände. Als Vorversuch wurde bei demselben Versuchskaninchen der Restkohlenstoff im enteiweißten Blute bestimmt. Es wurden mit der genannten Methode folgende Werte gefunden:

Kaninchen Nr.	Bestimmungstag	Restkohlenstoff mg%
53	18.2.38	196.0
53	23.2.38	269.8
53	15.5.38	168.0
53	4.7.38	186.0

Auf diese beobachtete, immerhin beträchtliche physiologische Schwankungsbreite des Restkohlenstoffs im Blut des normalen Kaninchens und der geringen zu erwartenden Schwankung bei intramusculärer Pektingabe wurde die Untersuchung der Einwirkung von Pektin parenteral auf den Restkohlenstoff des Kaninchens vorerst zurückgestellt.

Bei der Bedeutung, die der Milchsäure als Abbaustufe im Kohlehydratstoffwechsel zukommt, schien es von Interesse zu untersuchen, ob parenterale Pektingaben der Blutmilchsäurespiegel alterieren würden. Es wurde die von L a u e r s e n angegebene Mikromethode zur Bestimmung der Milchsäure im Blut verwendet. Auch hier glaubten wir nicht auskommen zu können, ohne die physiologische Schwankungsbreite des normalen Tieres mit der verwandten Methode zuerst einigermaßen abgesteckt zu haben.

Milchsäurewerte im venösen Blut normaler männlicher Kaninchen nach der Methode L a u e r s e n .
(Die Bestimmungen wurden jeweils um 16 Uhr vorgenommen)

Kaninchen Nr.	Bestimmungstag	Milchsäure im Blut mg%
56	24.3.38	57.9
	30.3.38	61.9
	16.5.38	84.5
42	15.3.38	76.7
	30.3.38	86.1
	5.4.38	59.9
	16.5.38	60.5
55	2.3.38	53.2
	24.3.38	38.4
	28.3.38	87.8
	5.4.38	36.7
	15.5.38	27.5
53	24.3.38	56.5
	16.5.38	58.5
	15.7.38	34.6
54	28.3.38	63.8
	5.4.38	101.7
	15.5.38	101.4
52	28.3.38	98.9
	16.5.38	68.5

Ergebnis.

Die physiologische Schwankungsbreite im venösen Blut von ruhig gehaltenen, normalen männlichen Kaninchen, nach der Mikromethode L a u e r s e n bestimmt, wurde mit 27.5 - 101.7 mg% abgegrenzt. Der Mittelwert lag etwa bei 69 mg%.

Zur Literatur.

L a u f b e r g e r (zit. nach F ü r t h , Lehrbuch der physiologischen Chemie) findet die Milchsäurewerte des normalen Kaninchens zwischen 31 und 96 mg%.

C o l l a z o und M o r e l l i (Journ.de Physiol. 1926, 24, 76) finden den Normal-Milchsäurespiegel des Kaninchens zwischen 48 und 51 mg%.

A. P a l l d i n und B.M. K o l d o j e w (Ukrain. Biochem.Ztschr. 7, Nr.1) finden Werte zwischen 30 und 46 mg%.

Hosaka N o o t o - Japan (Journ .of exper.Med. 12, 455-495, 1934) findet einen Blutmilchsäure-Durchschnittswert von 48 mg% beim Kaninchen.

Blutmilchsäurewerte von Kaninchen nach parenteraler Pektingabe nach i.m.Injektion von 1 Amp. Sangostop nach 4 Stunden.

Kaninchen Nr.	Bestimmungs-tag	Blutmilchsäure mg%
55	15.3.38	51.5
55	30.3.38	50.95
54	15.3.38	39.5
54	30.3.38	61.0
52	30.3.38	49.0
nach i.m.Injektion von 2 Amp. Sangostop nach 4 Stdn.		
54	14.6.38	54.9
52	14.6.38	105.3
55	14.6.38	30.9
56	14.6.38	41.2
42	14.6.38	98.0

Ergebnis.

Unter parenteraler Pektingabe (1 und 2 Amp.Sangostop) findet zu dem herausgegriffenen Zeitpunkt -Zeitpunkt der deutlichen Einwirkung auf die Blutgerinnung - kein klarer Einfluss auf den Blutmilchsäurespiegel des Kaninchens statt.

Über die Form der Endausscheidung von Pektin-Abbauprodukten im Harn sind unsere Kenntnisse sehr gering. V o i t stellte nach Verabreichung von Pektin eine Zunahme der Ameisensäure-Ausscheidung im Harn fest und bezog sie auf den zum Pektinmolekül gehörigen Methylalkohol. Dieser Befund ist bisher noch nicht nachgeprüft worden. R i e s s e r stellte gelegentlich anderer Untersuchungen fest, dass nach Pektinverabreichung beim Kaninchen eine stark positive Naphtoresorcinprobe im Harn auftrat (Naphtoresorcinprobe nach Tollens: 5 ccm Harn werden mit 1 ccm 1-proz. alkoholischer Naphtoresorcinlösung versetzt und dann 5 ccm konz. HCl (D = 1.19) zugegeben. Das Ganze wird in einem Wasserbad 15 Min. erhitzt. Die jetzt schwarze Flüssigkeit wird mit Äther oder Benzol ausgeschüttelt. Je nachdem, ob keine oder eine verschieden starke Violettfärbung des Benzols oder Äthers auftritt, ist die Reaktion nicht oder mehr oder weniger stark positiv). An diesem Befunde setzten unsere Versuche an. Zunächst erschien es wahrscheinlich, dass vielleicht der Grundbaustein des Pektins, die Galakturonsäure im Harn nach Pektingaben zur Ausscheidung komme als gepaarte oder auch freie Säure oder vielleicht umgewandelt als freie oder gepaarte Glukuronsäure. Zuerst wurde versucht, ob die von F. E h r l i c h beschriebene, für d-Galakturonsäure spezifische Reaktion (bei Erhitzung von mg d-Galakturonsäure mit Bleiessig nach 1 Min. Auftreten einer intensiven Ziegelrotfärbung) im Harne überhaupt angestellt werden könne. Wir fanden, dass 10 ccm Harn

mit mindestens 3 mg d-Galakturonsäure versetzt eine deutliche Ehrlich'sche Reaktion auf d-Galakturonsäure gibt, dass sich unten im Reagenzglas der Niederschlag, der mit Bleiessig im Urin entsteht, deutlich ziegelrot färbt. Unter 3 mg auf 10 ccm Harn wurde der Niederschlag beim Anstellen der Probe nur harnfarben. Glukuronsäure in derselben Menge 10 ccm Harn zugesetzt, ergab eine klare Ockergelbfärbung. d-Galakturonsäure und Glukuronsäure lassen sich also - in dem angegebenen Quantum im Urin vorhanden - durch die Ehrlich'sche Bleiessigreaktion im Urin unterscheiden. Bei Zugabe von d-Galakturonsäure und Glukuronsäure zugleich überwog die Ziegelrotfärbung. Im eiweißfreien Blutfiltrat ergab sich ebenfalls bei Zugabe von 3 mg d-Galakturonsäure auf 10 ccm eiweißfreies Blutfiltrat eine positive Ehrlich-Reaktion: eine rosa bis fleischrote Färbung des Niederschlages. Zugabe von Alkohol hemmte die Reaktion deutlich, nur bei überschießendem Zusatz von d-Galakturonsäure war noch eine Ehrlich'sche Reaktion zu erzielen. Dies dürfte vermutlich auf eine Paarlingsbildung Alkohol - Säure zurückzuführen sein, die die Reaktion nicht gibt. Kochen mit HCl (Urin und d-Galakturonsäure) verhinderte das Positivwerden der Ehrlich-Reaktion vollkommen (CO_2 und Furfurolbildung). Nach diesen Voruntersuchungen konnte an die Untersuchung des Harns von pektinbehandelten Kaninchen auf d-Galakturon und Glukuronsäure in gepaarter oder freier Form herangegangen werden.

Zahlreiche Einzeluntersuchungen zeigten uns, dass die Tollens'sche Naphtoresorcin-Reaktion auf gepaarte Glukuronsäuren im Harn normaler, nicht behandelter Kaninchen gewöhnlich negativ bis schwach positiv war. Nach peroraler und parenteraler Pektingabe wurde nach einer freien Latenzzeit von 18-20 Stunden die Naphtoresorcinprobe ausnahmslos sehr stark und eindrucksvoll positiv und blieb positiv, bis sie am 4. Tage nach Pektingabe der Norm zustrebend wieder schwächer wurde. Die Naphtoresorcinprobe wurde in der gesagten Form und Zeit positiv nach Pektin intramusculär, intravenös und peroral. Ebenso nach Pektol- und Pekto-

laktonsäure und d-Galakturonsäure intramusculär, nicht positiv und nicht anders als normal bei Methylalkohol und Galaktose mit Normosal intramusculär.

Es war also festgestellt, dass jedenfalls der Grundbaustein des Pektins, die d-Galakturonsäure allein oder in ihrer Ketten- oder Ringform das Zustandekommen der so deutlichen Naphtoresorcinprobe verursacht. Wenn wir nun in dem deutlich die Naphtoresorcinprobe gebenden Harn pektinisierter Kaninchen die Ehrlich'sche Reaktion anstellten, war sie negativ. Wir vermuteten, dass vielleicht eben die Galakturonsäure gepaart zur Ausscheidung kommt. Die Trennung der Galakturonsäure von ihrem Paarling durch vorsichtige Hydrolyse gelang nicht. Dadurch wurde, wie schon durch Zusatz von d-Galakturonsäure zum Harn gezeigt wurde, die Galakturonsäure zerstört. Es wurde daher dann versucht, die fraglichen Paarlinge fermentativ durch Emulsin in verschiedener Dosierung aufzuspalten und dann die Ehrlich'sche Reaktion zu erhalten, denn Emulsin soll nach Angaben der Literatur alle Glukuronsäurepaarlinge, also auch wohl d-Galakturonsäurepaarlinge quantitativ spalten. Der Urin wurde mit Äther ausgeschüttelt, etwas dest. Wasser zugesetzt und dann der Äther abdampfen lassen. Hierauf wurde Emulsin zugesetzt und 1-4 Tage einwirken lassen. In dem Abgedampften wurde wiederum die Naphtoresorcinprobe angestellt, die deutlich positiv war, die Ehrlich-Reaktion aber war wiederum völlig negativ. Daraus ist zu schließen: Entweder Emuslin spaltete die Paarlinge nicht, was unwahrscheinlich ist, oder es sind in dem Gesamturin eines Tages weniger als 3 mg d-Galakturonsäure, die zum Positivwerden der Ehrlich-Reaktion im Urin als notwendig ermittelt wurden, enthalten oder als dritte wahrscheinlichere Möglichkeit: die stark positive Naphtoresorcinprobe erfasste andere Abbauprodukte im Harn als Galakturon- oder Glukuronsäuren.

Durch andere spezifische Proben konnten als für das positive starke Ausfallen der Naphtoresorcinprobe nach Pektin ausgeschlossen werden: Galaktose, Arabinose, Glukose, Eiweiß, ß-Oxybuttersäure, Acetessigsäure.

Die schwere Deutbarkeit des konstanten Befundes einer starken Naphtoresorcinharnprobe nach Pektingaben veranlasste uns, die Naphtoresorcinprobe selbst genauer zu untersuchen. Schon M e n d e l und N e u b a u e r hatten beim Studium der Naphtoresorcinprobe festgestellt, dass ausser Glukuronsäuren noch eine Reihe anderer Substanzen dieser Reaktion ergeben, und hatten als Zusammenfassung ihrer Einzelergebnisse behauptet, dass eine bestimmte Kombination von Carbonyl- und Carboxylgruppen im Molekül den positiven Ausfall entscheide. Darüber hinaus fanden wir folgendes: Ameisensäure, Oxalsäure, Milchsäure, Essigsäure, ß-Oxybuttersäure, Pektolsäure und Pektolaktonsäure samt ihren Salzen und Aceton geben allein eine deutliche Naphtoresorcinprobe, was bisher nicht beschrieben gefunden wurde. Die Naphtoresorcinprobe erscheint nur als spezifisch auf eine Carboxyl- oder Carbonylgruppe oder beide zusammen zu sein. Eine bestimmte Kombination von Carboxyl- und Carbonylgruppe im Molekül ist für den positiven Ausfall der Probe keine Vorbedingung. Die Tollens'sche Reaktion auf gebundene Glukuronsäuren im Harn erscheint demnach fragwürdig geworden, wenn man in einem Harn eine der genannten Substanzen in genügender Konzentration findet, um die Reaktion positiv werden zu lassen. Besonders gilt dies für Diabetikerharn. Auch kann demnach die Violettfärbung bei der Naphtoresorcinprobe nicht, wie schon 1908 M e n d e l und C. N e u b e r g mit anderer Begründung betonen, auf Bildung eines Oxymethylfurfurols zurückgeführt werden, nachdem auch HCOOH die Reaktion gibt.

Als Nebenbefund beim Anstellen der Naphtoresorcinprobe mit Milchsäure und auch mit Essigsäure pro analysi fand sich eine sehr eindrucksvolle grüne Fluoreszenz der gekochten Probe, die vermerkt werden soll.

Welches Abbauprodukt der Grundsubstanz des Pektins der Galakturonsäureketten die stark positive Naphtoresorcinprobe im Urin bewirkt, konnte noch nicht festgestellt werden, nur dass die betreffende Substanz eine Carboxyl- oder Carbonylgruppe oder eine Kombination beider enthalten muss und dass es mit höchster Wahrscheinlichkeit Glukuron- oder Galakturonsäure nicht ist und sicher nicht ß-Oxybuttersäure, Aceton, Acetessigsäure, Pentosen und Hexosen.

Es wurde daran gedacht, dass stark vermehrte Harn-Ameisensäure den Naphtoresorcinprobenausfall verursachen könnte und dass der von V o i t berichtete Befund einer erhöhten Ameisensäureausscheidung nach Pektingaben nicht allein durch die Methylgruppen im Pektin, sondern auch durch die Galakturonsäureketten bedingt sein könnte. Dazu bedürfte es einer exakten quantitativen Ameisensäure im Harn nach Rein-Galakturonsäure und Rein-Methylalkoholgaben und beiden zusammen, zugleich mit einer laufenden Prüfung des Ausfalles der Naphtoresorcinprobe.

Zusammenfassung.

1) Es wird auf das Vorkommen und die pflanzenphysiologische Bedeutung des Pektins hingewiesen, ein kurzer Überblick über die Entdeckung des Pektins und die Geschichte der Pektin-Chemie gegeben und die heutigen Vorstellungen über die Struktur des Pektinmoleküls dargetan. Die Bedeutung von Pektin in Nahrungsmittelindustrie und in Technik sowie in der Medizin wird besprochen.

2) Nach Erörterung der derzeitigen Meinungen von der Blutgerinnung werden die eigenen Untersuchungsergebnisse zur Frage des Mechanismus der Wirkung von Pektin auf Blutgerinnung und Blutstillung angeführt.

3) Pektin setzt parenteral angewandt beim Kaninchen die Blutgerinnungszeit deutlich herab, was kurvenmäßig mit eigener Methode festgehalten wird. Die intramusculäre Applikation von Pektin wirkt stärker auf die Blutgerinnung als die intravenöse. Bei intramusculärer Injektion wird nach einer Latenzzeit eine starke Gerinnungsbeschleunigung nach 4-6 Stunden erreicht. Die Ergebnisse der Untersuchungen von R i e ß e r werden bestätigt.

4) Mit der vergleichenden Thrombin-Bestimmungsmethode nach W ö h l i s c h wird gezeigt, dass das Serum von parenteral mit Pektin behandelten Kaninchen im Zeitpunkt der Gerinnungsbeschleunigung aus einem Fibrinogenplasma rascher Fibrin ausfällt als ein Serum eines unbehandelten Kaninchens.

5) Die Serumalkalireserve von Kaninchen erweist sich, nach der gasometrischen Methode von van S l y k e bestimmt, zum Zeitpunkt deutlicher Gerinnungsbeschleunigung, nach Verabreichung von Pektin-Sangostop, 1-2 Ampullen i.m., stark herabgedrückt. Die physiologische Schwankungsbreite der Serumalkalireserve des Kaninchens, bestimmt mit obiger Methode,

bei Heu-, Hafer-, Rübenfutter, wird bei gesunden einjährigen männlichen Tieren zwischen 30 und 40 Vol.% gefunden.

6) Die Normal-Serumcalciumwerte von einjährigen männlichen Kaninchen im Frühjahr werden zwischen 12.2 und 15.2 mg% gefunden (Methode Cramer-Tisdall). Nach intramusculärer Injektion von Pektin-Sangostop liegt ein Teil der Serumcalciumwerte über dem beobachteten Normalspiegel, der größere Teil innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite.

7) Die Brauchbarkeit und die möglichen Fehlerquellen der Thrombozytenbestimmungsmethode nach L a m p e r t - F l ö ß n e r werden analysiert. Die Normalthrombozytenwerte nach dieser Methode zeigen bei Entnahme des Blutes aus der strömenden Vene eine physiologische Schwankung zwischen 240 000 und 790 000, einen Mittelwert von 530 000. Nach Pektin i.m. finden sich 5 und 24 Stunden post injectionem nur Werte innerhalb der normalen Schwankungsbreite, in einzelnen Fällen eine Erhöhung darüber hinaus.

8) Die vergleichende Beobachtung der Thrombozytenresistenz gegen Glas ergibt kein verwertbares Ergebnis.

9) Die Leukozyten-Normalzahl des männlichen Kaninchens wird zwischen 6 900 und 10 250 gefunden. 5 Stunden nach Pektin-Injektion findet sich eine beträchtliche Verminderung der Leukozytenzahl im Blut, nach 24 Stunden sind die Leukozytenzahlen wieder normal.

10) Die bei allen beobachteten Kaninchen ausgeprägte relative Lymphozytose wird durch Pektin i.m. schon nach kurzer Zeit (5 Stunden) im Sinne einer relativen Neutrophilie umgewandelt.

11) Die Kaninchen-Erythrozytenwerte, die normal zwischen 5 und 8 Mill. gefunden werden, zeigen durch Pektin i.m. keine Beeinflussung.

12) Die Blutsenkungsreaktion nach Westergreen, die bei normalen männlichen Kaninchen an sich sehr niedrig liegt, wird durch Pektin i.m. nicht alteriert.

13) Die Serumeiweißkörperwerte zeigen zur Zeit der gerinnungsfördernden Pektinwirkung keine ausgeprägten Veränderungen. Der Albumin-Globulin-Quotient weist eine Tendenz zur Erniedrigung auf.

14) Die Acetonkörperwerte des gesunden normalen männlichen Kaninchens in Blut und Harn werden bestimmt (Methode L a u e r s e n). Für Aceton + Acetessigsäure (Gesamt-Aceton) im Blut finden sich Werte zwischen 0.27 und 1.19 mg%, für ß-Oxybuttersäure Werte zwischen 1.9 und 3.29 mg%. Für Aceton + Acetessigsäure im Gesamt-Tagesharn Werte zwischen 0.05 und 1.04 mg, für ß-Oxybuttersäure Werte zwischen 0.74 und 7.01 mg. Durch perorale Gaben von Rein-Apfelpektin (10 g) werden die bei Hungerkaninchen erhöhten Blut- und Harnacetonkörperwerte normalisiert, durch parenterale kleinere Pektingaben keine Beeinflussung festgestellt.

15) Aus den Änderungen des Blutreduktionsvermögens nach Pektin i.m. lässt sich bei den starken Schwankungen des Normal-Reduktionswertes im Kaninchenblut nach unserer Auffassung kein sicherer Schluss ziehen. Für Rest-Kohlenstoffbestimmungen scheint das Kaninchen als Versuchstier nicht besonders geeignet zu sein.

16) Die physiologische Schwankungsbreite der Milchsäure im venösen Blut von ruhig gehaltenen normalen männlichen Kaninchen wird zwischen 27.5 und 101.7 mg% gefunden (Methode L a u e r s e n). Nach parenteraler Pektingabe wird zur Zeit der Gerinnungswirksamkeit der Blutmilchsäurespiegel im venösen Blut beim Kaninchen nicht deutbar verändert.

17) Es kann gezeigt werden, dass die von R i e ß e r zuerst beobachtete positive Naphtoresorcinprobe im Kaninchenharn nach Pektingaben ausnahmlos bei peroraler, intramusculärer und intravenöser Applikation nach einer Latenzzeit von 18-20 Stunden auftritt und durch den Pektin-Grundbaustein die d-Galakturonsäure bewirkt wird, die aber selbst ebensowenig wie Glukuronsäure, in dem die Naphtoresorcinprobe gebenden Karn nachzuweisen ist. Beim Studium der Naphtoresorcinprobe selbst kann nachgewiesen werden, dass - im Gegensatz zur bisherigen Darstellung in der Literatur - eine bestimmte Kombination von Carboxyl- und Carbonylgruppe im Molekül der die Naphtoresorcinprobe gebenden Substanz für den positiven Ausfall dieser Probe keine Vorbedingung ist. Das Vorhandensein einer Carboxyl- oder einer Carbonylgruppe allein genügt für das Positivwerden der Naphtoresorcinprobe.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. W. S t e p p , möchte ich für die liebenswürdige Überlassung des Themas und die Anregung zu vorliegender Arbeit meinen besten Dank aussprechen. Für seine wertvollen Ratschläge und sein stets hilfsbereites, freundschaftliches Entgegenkommen bei der Durchführung der Arbeit danke ich Herrn Dr. F. L a u e r s e n herzlich.

Herrn Professor R e h h o r s t in Breslau bin ich für die Überlassung von d-Galakturon-, Pektol- und Pektolaktonsäure aus den Sammlungen von Professor F. E h r l i c h zu Dank verpflichtet. Die Firma Turon G.m.b.H. in Frankfurt a.M. stellte die notwendigen Pektinmaterialien zu den Untersuchungen in dankenswerter Weise zur Verfügung.

Pektinliteratur. Auswahl.

Allgemein zusammenfassende Schriften über Pektin, dessen Chemie und Stellung in Botanik und Technik.

Erscheinungsjahr		
1937	Norman,	The Biochemistry of Cellulose, the Polyuronides, Lignin. Oxford. At the Clarendon Press.
1936	Ehrlich, F.	in Abderhalden, Handb.d.biologischen Arbeitsmethoden. I, Teil 11, H.7.
1936		Festschrift d.Techn.Hochschule Breslau 1935.
1935	Ziegelmayer, W.	Deutsche Nahrungsmittelrundschau Nr.9
1932	Ehrlich, F.	in Klein, Handb.der Pflanzenanalyse. Wien 1932.
1932		Ber.d.Dtsch.Chem.Ges. 65 (1932).
1931		In Enzyklopädie der techn.Chemie.
1931	Pringsheim,	Die Polysaccharide.
1930	Ehrlich, F.	Ztschr.f.Cellulosechemie (Der Papierfabrikant) 11, 1140 (1930).
1929	Ehrlich, F.	u.Schubert, Ber.d.Dtsch.Chem.Ges.62, 1974 (1929).
1929	Ehrlich, F.	u.Kosmahly, Biochem.Ztschr.212, 162.
1928	Sucharipa, R.	Ztschr.f.Konservenind. 15, 810.
1925		Die Pektinstoffe.
1925	Böhmer, A.,	A.Juckenack u.J.Tillmans, Handb.d. Lebensmittelchemie. Bd.II.
1925	Tollens,	Handbuch der Kohlehydrate.

Erscheinungsjahr

1913 Czapek, Biochemie der Pflanzen.

1894 Tromp de Haas, Untersuchungen über Pektinstoffe. Dissertation.

1824 Braconnot, Ann.de Chim.et Phys.(2) 28, 178.

Pektin in medizinisch-physiologischer und pharmakologischer Darstellung.

1830 Braconnot, Journ.Chim.Med. 1830, 1, 511.

1924 Violle u. Saint Rat, Bull.Acad.de Med. 92,1097.

1925 Violle u. Saint Rat, C.r.Acad. de Sciences 180.

1925 Feißly, C.r.Soc.Biol. Paris 92.

1930 Mareschal, Bull.Acad.de Med. Paris, 103.

1931 Malyoth, Klin.Wschr. 1931, S.1159.

1932 Imhäuser, K. Arch.f.exper.Pathol.u.Pharmakol. 167, 702 (1932).

1934 Voit, K. Vers.d.Ges.f.Verdauungs- u.Stoffwechselkrankh. Wiesbaden 1934, S.122.

1934 Malyoth, Klin.Wschr. 1934, Nr.51.

1934 Baumann u. Forschner-Böke, Ztschr.f.Kinderheilk. Nr.56, S.514.

1934 Costarina u. Ricca, Vol.di Scritti Medici in onore d.R. Jemma. Milano 1934.

1935 Gohrbrand, E. Arch.f.klin.Chir. 183, 297 (1935).

1935 Rießer, O. Klin.Wschr.1935, Nr.27, S.958. - Arch.f.exper.Pathol.u.Pharm.197,748.- Schweiz.med.Wschr. 1935, 2, Nr.49.

1935 Sack, Klin.Wschr. 1935, S.1248.

1935 Kochs, H. Münch.med.Wschr. 1935, S.1284.

Erscheinungsjahr

1935 Wallies, B. Dissertation, Berlin 1935.

1935 Wichmann, Zentr.-Org.f.d.ges.Chir.1935, 73,H.2.

1936 Feriz, H. Nederl.Tijdschr.v.Geneesk.1936, S.14.

1936 Gohrbrand,E. Dtsch.med.Wschr. 1936, Nr.40.

1936 Franke, G. Dtsch.Zahnärztl.Wschr.1936, S.491.

1936 Berberich,J. Monatsschr.f.Ohrenheilk. 1936.

1936 Ziegelmayer, W. Klin.Wo. 1936, S.19. - Deutsch.Militärarzt 1936, H.8.

1936 Brahn, Nederl.Tijdschr.v.Geneesk.1935, H.14.

1936 Sanders, Nederl.Tijdschr.v.Tandheelk. 1936.

1936 Hadorn, Die Praxis, 1936, H.50.

1936 Wilke, H. Med.Klin. 1936, Nr.18.

1936 Sack, Med.Klin. 1936, Nr.21.

1937 Freud, Wien.med.Wschr. 1937, Nr.3.

1937 Weißenhorn, Tierärztl.Hochsch., Diss. Hannover.

1937 Fleischhacker, H. Fortschr.d.Therap. H.7, 13.Jahrg. S.377, 1937.

Zusammenfassende Literatur zum Problem der Blutgerinnung.

Wöhlisch, Ergebn.d.Physiol.28, München 1929.

Fonio, Handb.d.normalen u.pathologischen Physiologie. Bd.4, 1.Teil. Berlin 1928.

Morawitz, Handb.d.Biochemie, Oppenheimer. Bd.4, Jena 1925.

Stuber u. Lang, Die Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung.

Schmidt, A. Zur Blutlehre. Leipzig 1892. - Weitere Beiträge zur Blutlehre. Wiesbaden 1895.

Schwantke, J. Ztschr.f.angew.Chem. 51.Jahrg.,Nr.37.

Lennartz, E. Chemische Physiologie 1938.

Lebenslauf.

Am 22. Mai 1912 wurde ich in Landstuhl in der Rheinpfalz als Sohn des Arztes Dr. Josef Marx und seiner Ehefrau Maria Josefine, geb. Weiner, geboren. In Landstuhl besuchte ich die Volksschule und die Lateinschule, anschließend in Kaiserslautern das humanistische Gymnasium, das ich im Frühjahr 1932 absolvierte. Die ersten 5 Semester studierte ich an der Universität München, wo ich auch im Herbst 1934 das Physikum bestand. Je ein klinisches Semester verbrachte ich an den Universitäten Freiburg i.Br. und in Berlin. Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 18. Dezember 1937 in München. Im Januar und Februar 1938 arbeitete ich im physiologisch-chemischen Laboratorium der 1.Medizinischen Universitätsklinik München und war dann bis 1.Oktober 1938 als Medizinalpraktikant an der 1.Medizinischen Universitätsklinik München (Vorstand: Professor Dr. W. S t e p p). Seit 1.Oktober 1938 bin ich als Medizinalpraktikant an der Dermatologischen Universitätsklinik (Vorstand: Professor Dr. J. M a y r) tätig.